

**ANWENDUNG VON PSYCHOPHARMAKA
AN DER PSYCHIATRISCHEN KLINIK
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
IM JAHRE 1976**

NIKOLAOS PROSKYNITOPOULOS

1987

Disbui. München

1987



Aus der Psychiatrischen Klinik
der Universität München
Vorstand: Prof. Dr. H. Hippus

ANWENDUNG VON PSYCHOPHARMAKA
AN DER
PSYCHIATRISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
IM JAHRE 1976

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von
Nikolaos Proskynitopoulos
aus
Drama / Griechenland

1987

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität München

Berichterstatter : Prof. Dr. E. Ruther

Mitberichterstatter : Prof. Dr. H. Hippius

Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter : Dr. R. Grohmann

Dekan : Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung : 25.06.1987

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
1	Einleitung 1
1.1	Einteilung von Psychopharmaka 2
1.2	Richtlinien zum Einsatz von Psychopharmaka 7
2	Ziel der Arbeit 13
3	Methodik 14
3.1	Material 14
3.2	Datenerhebung 14
3.3	Berechnung der Ergebnisse 15
3.3.1	Zu den einzelnen Medikamenten 15
3.3.1.1	Anwendungshäufigkeit eines Psychopharmakons 16
3.3.1.2	Patientenzahl je Medikament 17
3.3.1.3	Medikationstage 18
3.3.1.4	Beliebtheitsindex 18
3.3.1.5	Mittlere Verabreichungsdauer 19
3.3.1.6	Menge eines Medikaments pro Patient 19
3.3.1.7	Mittlere Tagesdosis 20
3.3.2	Kombinationstherapie 21
3.3.2.1	Anwendungshäufigkeit einer Kombinations- therapie 21
3.3.2.2	Patientenanzahl je Kombination 22
3.3.2.3	Mittlere Verabreichungsdauer einer Kombinationstherapie 22

	Seite
4	Ergebnisse 23
4.1	Die Medikamente im einzelnen 23
4.1.1	Anwendungshäufigkeit 24
4.1.2	Beliebtheitsindex 32
4.1.3	Verabreichungsdauer 43
4.2	Mono- und Kombinationstherapie 44
4.2.1	Anzahl der je Aufenthalt angewendeten Medika- mente 44
4.2.2	Monotherapie 47
4.2.3	Kombinationstherapie 49
4.2.3.1	Anwendungshäufigkeit von Kombinationen mit Substanzen einer Psychopharmakagruppe 49
4.2.3.2	Verabreichungsdauer der Kombinationen von Substanzen einer Psychopharmakagruppe 56
4.2.3.3	Anwendungshäufigkeit der Kombinationen von Substanzen verschiedener Psychopharmakagruppen 57
4.2.3.4	Verabreichungsdauer der Kombinationen von Substanzen verschiedener Gruppen 59
5	Diskussion 74
5.1	Allgemeines 74
5.2	Zu den einzelnen Medikamenten 77
5.2.1	Anwendungshäufigkeit der einzelnen Substanzen 79
5.2.2	Verabreichungsdauer der einzelnen Substanzen 83
5.3	Kombinationstherapie 86
5.3.1	Anwendungshäufigkeit und mittlere Verab- reichungsdauer der Kombinationen mit Medi- kamenten einer Psychopharmakagruppe 86
5.3.2	Anwendungshäufigkeit und mittlere Verab- reichungsdauer Kombinationen zwischen ver- schiedenen Psychopharmakagruppen 83
6	Schlußfolgerung und Ausblick 93
7	Zusammenfassung 96

1 EINLEITUNG

Einer der entscheidenden Impulse zur Überbrückung der Kluft zwischen Psychiatrie und der übrigen medizinischen Disziplinen war die Entdeckung der modernen Psychopharmaka. Der therapeutische Einsatz von Psychopharmaka zur gezielten Behandlung von psychiatrischen Erkrankungen ist erst in den letzten drei Jahrzehnten möglich geworden. Den Ausgangspunkt der modernen Psychopharmakologie markierte die Beschreibung des Wirkungsspektrums des Clorpromazins auf psychotische Symptomatik von Schizophrenen durch DELAY und DENIKER im Jahre 1952 ⁽¹²⁾. Schon vorher, im Jahre 1949 berichtete der Australier CADE über die erfolgreiche Anwendung von Lithiumsalzen in der Behandlung der Manien ⁽⁹⁾.

Diese beiden Entdeckungen, sowie die Einführung von Imipramin durch KUHN ⁽²⁴⁾ in der Behandlung der Depression hatte eine außerordentliche Bedeutung für die wissenschaftliche Forschung in diesem neuen Gebiet der Psychopharmakologie erbracht.

Durch BERGER, der 1954 die spannungslösenden Eigenschaften des Meprobramat beobachtete ⁽⁵⁾, sowie durch

KLINE, der 1957 über die antidepressiven Eigenschaften des Monoaminoxidasehemmers Iproniazid berichtete, wurden der psychopharmakologischen Forschung weitere Impulse gegeben. Seither hat die sprunghafte Entwicklung der Psychopharmakologie dazu geführt, daß heutzutage eine Vielzahl von Psychopharmaka dem behandelnden Arzt zur Verfügung stehen, die noch ständig erweitert wird. Dies hat für den behandelnden Arzt, neben erweiterten Therapiemöglichkeiten für psychiatrische Erkrankungen, auch zur Folge, daß der Überblick über Möglichkeiten und Grenzen der psychiatrischen Pharmakotherapie erschwert wird.

1.1 EINTEILUNG VON PSYCHOPHARMAKA

Nach einer Klassifikation von DELAY, die von ihm 1957 vorgeschlagen wurde, lassen sich die Psychopharmaka in drei große Gruppen einteilen

1. Psycholeptika (Psychopharmaka mit vorwiegend dämpfender Wirkung)
2. Psychoanaleptika (Psychopharmaka mit vorwiegend anregender Wirkung auf die Psyche)
3. Psychodysleptika (Psychopharmaka, die regelhaft psychopathologische Phänomene hervorrufen)

Die in der dritten Gruppe aufgeführten Pharmaka spielen in der Behandlung psychiatrischer Krankheiten praktisch keine Rolle. Für die erste und zweite Gruppe empfiehlt sich eine weitere Untergliederung. In der ersten Gruppe werden als Psycholeptika zusammengefaßt:

- a) Neuroleptika
- b) Tranquillizer
- c) Hypnotika

Zur zweiten Gruppe der Psychoanaleptika gehören:

- a) Antidepressiva
- b) Psychostimulantien
- c) Euphorika

Die Lithiumsalze, die ihr Anwendungsgebiet in der Phasenprophylaxe bei endogenen Depressionen haben, lassen sich in diesem Klassifikationsschema von DELAY nicht unterbringen und nehmen daher eine Sonderstellung ein.

Die Neuroleptika werden strukturellchemisch in 4 Hauptgruppen aufgegliedert:

- 1) tricyclische Neuroleptika,
- 2) Butyrophenon-Derivate und strukturverwandte Neuroleptika,
- 3) Rauwolfia-Alkaloide und andere Indol-Derivate,
- 4) nicht klassifizierte Neuroleptika.

Ihr klinisch-therapeutischer Effekt beruht auf ihrer dämpfenden Wirkung auf psychomotorische Erregtheit, aggressives Verhalten, auf Verminderung von affektiven Spannungen, psychotischen Trugwahrnehmungen, psychotischem Wahnendenken, katatonen Verhaltensstörungen und schizophrenen Ich-Störungen. Unabhängig von der Gliederung nach strukturechemischen Gesichtspunkten lassen sich die Neuroleptika nach ihrem Wirkungsspektrum in Stoffgruppen mit sogenannter schwacher (z.B. Laevomepromazin), mittelstarker (z.B. Chlorpromazin) und starker neuroleptischer Potenz (z.B. Haloperidol) unterteilen. Bei den Pharmaka, die eine schwächere neuroleptische Potenz aufweisen, bedarf es, in mg ausgedrückt, einer höheren Dosierung, um gleiche Effekte wie mit stark wirksamen Neuroleptika zu erzielen. Bei gleichem antipsychotischen Effekt haben in der entsprechenden Dosis die schwachen Neuroleptika zusätzlich stärker sedierende und vegetative Wirkungen.

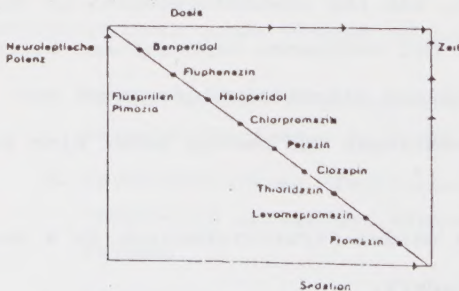


Abb.1 Stellung einiger Neuroleptika in der Reihe zwischen stark neuroleptisch (antipsychotisch) und stark dämpfend (sedativ) wirksamen Substanzen (nach PÖLDINGER)

Die Antidepressiva lassen sich nach ihrer chemischen Struktur in 4 Substanzklassen unterteilen:

1. Tricyclische Antidepressiva
2. Tetracyclische Antidepressiva
3. Nicht klassifizierte Antidepressiva
4. MAO-Hemmer

Für die praktische Anwendung in der psychiatrischen Therapie ist außerdem, wie bei den Neuroleptika, eine Klassifikation - unabhängig von der Zugehörigkeit der einzelnen Substanzen zu bestimmten strukturellen und pharmakologischen Gruppierungen - nach ihrem klinischen und therapeutischen Wirkungsspektrum bedeutsam. Eine solche Gliederung der Antidepressiva in drei Grundtypen wurde von KIELHOLZ vorgeschlagen: ⁽²⁵⁾

1. Amitriptylin-Typ: Depressionslösende und dämpfende Wirkung.
2. Imipramin-Typ: Depressionslösende und leicht aktivierende Wirkung.
3. Desimipramin-Typ: Depressionslösende und psychomotorisch aktivierende Wirkung.

Diese drei Wirkungstypen sind die Grundpfeiler des von KIELHOLZ aufgestellten sogenannten Dreikomponenten-Schema.

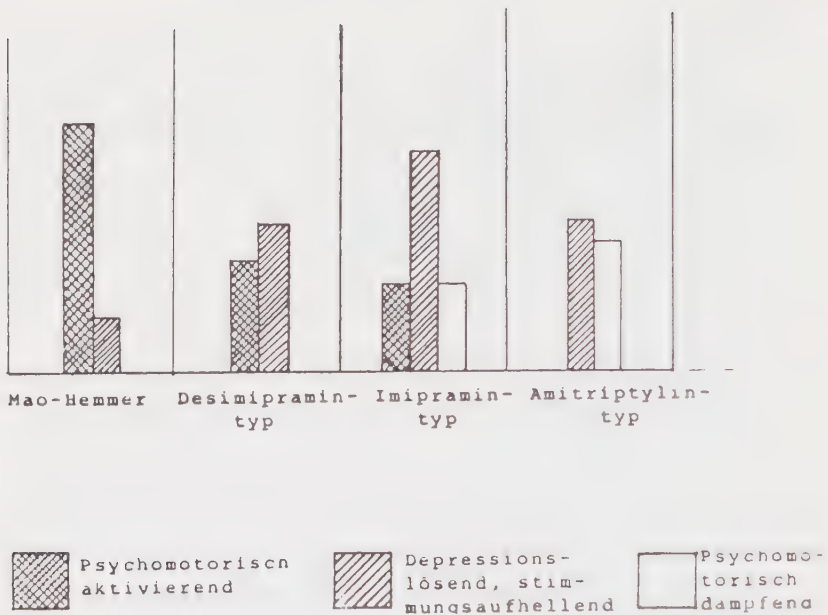


Abb. 2 Drei-Komponenten-Schema (nach Kielholz)

Die Tranquilizer, deren wichtigster Vertreter die Benzodiazepinderivate darstellen, zeigen in ihrem klinisch-therapeutischen Effekt keine wesentlichen Unterschiede. Dieser beruht auf ihrer sedativen, hypnotischen, anxiolytischen, antiaggressiven, muskelrelaxierenden und antikonvulsiven Wirkung.

Die Hypnotika, zu denen die Barbiturate, Alkohol-derivate, Aldehyd- und Piperidinderivate, Harnstoff-abkömmlinge und Benzodiazepinderivate gehören, lassen sich hinsichtlich ihrer Wirkungsqualität in Einschlaf- und Durchschlafmitteln einteilen. Zu den

ersteren gehören z.B. Chloralhydrat, zu den letzteren die als Hypnotika eingesetzten Benzodiazepine wie Flurazepam und Nitrazepam.

Das Lithium hat in der letzten Zeit eine sehr große Bedeutung in der Prophylaxe der manisch-depressiven Erkrankungen erlangt.

Die Antiparkinsonmittel spielen in der Psychopharmakologie in erster Linie als Zusatzmedikamente zur Therapie extrapyramidal-motorischer Nebenwirkungen von Neuroleptika eine wichtige Rolle. Dabei muß aber ihre Einwirkung auf die Psyche (z.B. euphorisierende Wirkung, Auftreten von deliranten Syndromen), berücksichtigt werden.

1.2 RICHTLINIEN ZUM EINSATZ VON PSYCHOPHARMAKA

Allgemeine Richtlinien für den Einsatz von Psychopharmaka haben - wie das auch für den Einsatz anderer Pharmaka gilt - von drei Überlegungen auszugehen (nach HIPPIUS-MEYENDORF) ⁽²¹⁾

1. Kenntnis des Medikaments
2. Kenntnis der Indikation
3. Kenntnis der Durchführung der Therapie



Für die Psychopharmaka-Therapie bedeutet der erste Gesichtspunkt, daß man die drei großen Gruppen (Neuroleptika, Antidepressiva und Tranquilizer) kennt. Man muß wissen, welche Wirkung diese Psychopharmaka haben, wie sie sich in ihren Haupteigenschaften unterscheiden, mit welchen Nebenwirkungen zu rechnen ist und welche Komplikationen im Verlaufe der Therapie auftreten können.

Der zweite Gesichtspunkt erfordert einen Überblick über die Hauptgruppen psychiatrischer Krankheitsbilder und eine Vertrautheit mit den psychopathologischen Syndromen als Ausdruck psychischer Störungen. Diese Syndrome sind ätiologisch und nosologisch unspezifisch. Der Einsatz von Psychopharmaka erfordert an erster Stelle eine nosologische Klassifikation der jeweils zu behandelnden psychischen Störung, d.h. in welcher der drei großen Gruppen (also Neurosen, endogene Psychosen, körperlich begründbare Psychosen) diese einzuordnen ist. Dadurch wird auch der Stellenwert, den die Psychopharmakologie in der Therapie psychischer Störungen jeweils einnimmt, bestimmt. So stellen die Psychopharmaka im Bereich der endogenen Psychosen das Kernstück der Therapie dar. Im Bereich der Neurosen werden Psychopharmaka als Zusatztherapie eingesetzt, im Bereich der körperlich begründbaren Psychosen als symptomatische Therapie

neben der Behandlung der Grundkrankheit, wo es möglich ist. Die Auswahl eines bestimmten Psychopharmakons richtet sich im nächsten Schritt nach den Zielsymptomen aus. Darunter versteht man die psychopathologischen Syndrome, die durch ein Psychopharmakon beeinflusst werden (z.B. gehemmt-depressiv, agitiert-depressiv).

Bei der psychiatrischen Pharmakotherapie tauchen sehr oft Probleme auf, die eine optimale Durchführung erheblich erschweren. Diese können einerseits allgemeine und krankheitstypische Probleme sein, z.B. Ablehnung der Therapie wegen allgemeiner Vorurteile, Verweigerung der Einnahme von Medikamenten wegen mangelnder Krankheitseinsicht, Pharmakophobie und andererseits pharmakotypische Probleme. Dazu gehören: Der späte Wirkungseintritt, vor allem bei Antidepressiva, die starke Ausprägung von Nebenwirkungen in den ersten Tagen der Therapie, die Dauer der Therapie. All diese Faktoren, müssen vom behandelnden Arzt berücksichtigt werden und erfordern eine genaue Therapiekontrolle.

Ferner ist zu berücksichtigen, daß die Auswahl der einzusetzenden Psychopharmaka bei stationärer und ambulanter Behandlung verschieden sein muß. In der Klinik ist eine primäre Sedierung, Entspannung und

schlafanstoßende Wirkung durch die Medikation erwünscht, Nebeneffekte können hier durch tägliche Anpassung der Dosierung, gegebenenfalls auch durch gezielte Zusatzmedikation möglichst gering gehalten werden. Bei der ambulanten Behandlung hingegen ist eine deutliche Sedierung unerwünscht, da die Patienten wegen Schläfrigkeit und Schlappheit nicht mehr ihrer Arbeit nachgehen können. Falls unangenehme Nebenwirkungen auftreten, besteht die Gefahr, daß der Kranke nicht nur das Vertrauen zum Medikament, sondern auch zum behandelnden Arzt verliert und so die Behandlung abbricht.

In der klinischen Praxis sind die Möglichkeiten einer kombinierten pharmakopsychiatrischen Behandlung gegeben. Es besteht Uneinigkeit zwischen verschiedenen Autoren über die Effektivität einer kombinierten Therapie (13, 16, 28, 39, 41, 42, 43, 44). Grundsätzlich ist zu sagen, daß 1. Kombinationstherapie nur unter sorgfältiger Indikationsstellung einzuleiten ist, 2. daß man immer zunächst versuchen sollte, mit einem Medikament auszukommen, und 3. fixe Kombinationen, die von

der pharmazeutischen Industrie fertig geliefert werden, wegen ihrer unveränderlichen Dosisrelation, zumindest bei Einleitung einer Behandlung abzulehnen sind. Eine mögliche Indikation für Kombinationsbehandlung ist beispielsweise das Auftreten depressiver Verstimmungen bei schizophren erkrankten Patienten, die immer wieder auch den Einsatz von Antidepressiva neben Neuoleptika erforderlich machen (19,21). Auch bei depressiven Zustandsbildern mit stark ängstlichem Gepräge und entsprechender Suicidalität genügt manchmal der angstlösende Effekt der Antidepressiva nicht, um die Angstattacken und die damit verbundenen Suicidimpulse zu dämpfen, so daß eine Kombinationsbehandlung notwendig ist. Es hat sich als zweckmäßig erwiesen, Antidepressiva mit angstdämpfender Wirkung mit Tranquilizern, die eine anxiolytische Wirkung aufweisen, zu kombinieren (18,29).

Mögliche Nachteile einer Kombinationsbehandlung sind das Risiko eines vermehrten Auftretens unerwünschten Nebenwirkungen (15), Unklarheit darüber, durch welches Medikament die Wirkung erzielt wurde, sowie die Veränderung des Metabolismus eines Psychopharmakons durch gleichzeitig gegebene Pharmaka (14). Die bisher vorliegenden Untersuchungen zur Frage, inwieweit

die oben aufgeführten Richtlinien tatsächlich eingehalten werden, liefern Hinweise dafür, daß eine erhebliche Diskrepanz zwischen Theorie und Praxis der Pharmakopsychiatrie besteht. So sind in der Praxis z.B. Kombinationsbehandlungen mit zwei oder drei verschiedenen Pharmaka weitverbreitet, häufig ohne daß es immer eine klare Indikation dafür gibt. (17, 28, 39, 41). Aufgrund dieser Untersuchungen erschien es uns wichtig, genauere Daten zur praktischen Anwendung der Psychopharmaka zu gewinnen. Dabei sollte z.B. geklärt werden, ob bestimmte Therapieformen bevorzugt zur Anwendung kommen und ob stereotype Verordnungsgewohnheiten bestehen. Eine erste Untersuchung, die sich mit diesem Thema befaßt hat, wurde für das Jahr 1974 angelegt (15). Um auf die aufgezeigte Fragestellung Antwort zu geben, sind jedoch über einen längeren Zeitraum hinweg Daten über die praktische Handhabung der Psychopharmakatherapie an einer Klinik und deren Vergleich über die Jahre hinweg erforderlich.

2 ZIEL DER ARBEIT

Thema der vorliegenden Arbeit war es, den Einsatz von Psychopharmaka an der Münchener-Universitäts-Nervenklinik zu untersuchen. Hierzu wurden aus den Krankengeschichten aller stationären Patienten des Jahres 1976 sämtliche Informationen über die jeweils angewandte Psychopharmakatherapie zunächst von Hand gesammelt und dann in computergerechter Form gebracht. Es wurde ein Programm zur Computerauswertung dieser Daten entwickelt, mit dessen Hilfe sich folgende Fragestellungen beantworten ließen:

1. Wieviele Patienten wurden während ihres Aufenthaltes medikamentös behandelt?
2. Wie häufig wurden die einzelnen Medikamente eingesetzt?
3. Wielange und in welcher Dosierung wurden die einzelnen Medikamente gegeben?
4. Wie häufig wurden Kombinationen von Psychopharmaka untereinander eingesetzt?
5. Welche Psychopharmaka wurden miteinander kombiniert?
6. Wie häufig und über welchen Zeitraum wurden die einzelnen Kombinationen verabreicht?

3 METHODIK

3.1 MATERIAL

Grundlage waren die Krankengeschichten aller 1838 Patienten, die im Jahre 1976 in der Psychiatrischen Klinik stationär aufgenommen wurden (einschließlich Wiederaufnahmen). Patienten, die nach mehr als einer Woche Unterbrechung wieder aufgenommen wurden, werden dabei erneut gezählt. 20 Krankengeschichten waren zum Zeitpunkt der Auswertung nicht zugänglich und konnten somit nicht ausgewertet werden. Es wurden somit insgesamt die Krankengeschichten von 1818 Patienten ausgewertet, das entspricht 98,8 % der im Jahre 1976 stationär behandelten Patienten.

3.2 DATENERHEBUNG

Für jeden Patienten wurden folgende Daten erfaßt: Patientennummer, Geschlecht, Aufnahme- und Entlassungsdatum, der zeitliche Verlauf der Dosierung aller verordneten Psychopharmaka vom Tag der klinischen Aufnahme bis zur Entlassung. Diese Daten wurden numerisch verschlüsselt. Dem generic name jeder Substanz

wurde eine zweistellige Kennziffer zugeordnet. Dies erfolgte zufällig nach der Reihenfolge des Medikaments in der Auswertung und nicht nach pharmakologischen Kriterien. Kombinationspräparate wurden in die einzelnen Komponenten zerlegt. Es wurden nur die Daten von Psychopharmaka erfaßt. Alle übrigen Medikamente, wie auch die sogenannten hirndurchblutungsfördernden Substanzen wurden in der Auswertung nicht einbezogen. Wurde einem Patienten kein Medikament verordnet, so wurde dies mit einer eigenen Nummer erfaßt. Alle diese Daten wurden den Patientenkurven entnommen und dann in einen Computer eingegeben.

3.3 BERECHNUNG DER ERGEBNISSE

3.3.1 ZU DEN EINZELNEN MEDIKAMENTEN

Zur Charakterisierung jeder einzelnen Substanz wurden ohne Berücksichtigung ihrer Anwendung in den Medikamentenkombinationen Maße berechnet. Folgende Definition sei der Beschreibung dieser Maße vorangestellt: Als Anwendung eines Psychopharmakons wurde die erste Verordnung eines Medikaments bei einem

Patienten definiert. Wurde diese Substanz im weiteren Aufenthalt bei dem gleichen Patienten wiederholt verordnet, wurde dies nicht mehr als weitere Anwendung angesehen und nicht gezählt.

3.3.1.1 ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT EINES PSYCHOPHARMAKONS

Die Anzahl der Patienten, die während ihres Aufenthaltes ein Medikament bekommen haben, entspricht der Anzahl der Anwendungen für dieses Medikament. Somit ergibt sich aus der Summe der Anwendungen eines Medikaments die Anwendungshäufigkeit für dieses Medikament.

$$A_H(j) = \sum_{i \in \text{Pat}(1976)} A(i, j)$$

$$A(i, j) = \begin{cases} 1 & \text{Falls der Pat. } i \text{ das Medikament } j \\ & \text{bekommen hat} \\ 0 & \text{Sonst} \end{cases}$$

$A_H(j)$ = Anwendungshäufigkeit für das Medikament j

$\text{Pat}(1976)$ = Menge der Patienten, die 1976 stationär aufgenommen wurden

$A(i, j)$ = Anwendungsfunktion des Medikaments j auf den Patienten i

3.3.1.2 PATIENTENZAHL JE MEDIKAMENT IN %, als prozentualer Anteil der mit diesem Medikament behandelten Patienten an der Gesamtzahl der 1976 erfaßten Patienten.

$$\text{Pr } A_H(j) = \frac{A_H(j)}{|\text{Pat}(1976)|} \cdot 100 \quad [\%]$$

$\text{Pr } A_H(j)$ = Prozentzahl der Anwendungshäufigkeit für ein Medikament

$|\text{Pat}(1976)|$ = Anzahl der Elemente von $\text{Pat}(1976)$

3.3.1.3 MEDIKATIONSTAGE

Als Medikationstage für ein Medikament wurde die Summe der Behandlungstage für alle mit einem Medikament behandelten Patienten definiert.

$$MT(j) = \sum_{i \in Pat(1976)} A(i, j)$$

$M(i, j)$ = Anzahl der Tage an denen der Patient mit der Nummer i das Medikament j erhalten hat

$MT(j)$ = Medikationstage für das Medikament j

3.3.1.4 BELIEBTHEITSINDEX

Der Beliebtheitsindex eines Medikaments ist der prozentuale Anteil der Medikationstage für dieses Medikament an den Gesamtmedikationstagen für alle Psychopharmaka zusammen.

$$BI(j) = \frac{MT(j)}{\sum_{j \in M} MT(j)} \cdot 100 \quad [\%]$$

$j \in M$ $\langle \Rightarrow \rangle$ j ist die Nummer eines Medikaments

3.3.1.5 MITTLERE VERABREICHUNGSDAUER (mVD)

Die mittlere Verabreichungsdauer je Medikament ist der Quotient aus den Medikationstagen für dieses Medikament und der Anzahl der Patienten, die dieses Medikament erhalten haben oder, anders ausgedrückt, der Anzahl der Anwendungen für dieses Medikament.

$$m \text{ VD } (j) = \frac{M \text{ T } (j)}{A \text{ H } (j)}$$

3.3.1.6 MENGE EINES MEDIKAMENTS PRO PATIENT $\frac{M}{P} (j)$

Die mittlere Menge eines Medikaments pro Patient in mg wurde aus dem Quotient der gesamten verabreichten Menge eines Medikaments und der Anzahl der Patienten, die dieses Medikament erhalten haben, berechnet.

$$\frac{M}{P} (j) = \frac{\sum M E (i, j)}{\text{ig Pat (1976)}} \\ A H (j)$$

$ME (i, j)$ = Die Gesamtmenge des Medikaments j , die an den Patienten während seines stationären Aufenthaltes verabreicht wurde.

3.3.1.7 MITTLERE TAGESDOSIS

Die mittlere Menge eines Medikaments pro Tag (mittlere Tagesdosis) wurde als Quotient aus der gesamten verabreichten Menge dieses Medikaments und den Medikationstagen für dieses Medikament ermittelt.

$$M / T (j) = \frac{\sum ME (i,j)}{MT (j)} = \frac{16 \text{ Pat (1976)}}{MT (j)}$$

3.3.2 KOMBINATIONSTHERAPIE

Für alle Kombinationen wurden folgende Maße berechnet:

3.3.2.1 ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT EINER KOMBINATIONSTHERAPIE

Als Anwendung einer Kombination gilt ihre erste Verabreichung bei einem Patienten, unabhängig davon, ob gleichzeitig noch weitere Substanzen verabreicht wurden. Es konnte daher die Anzahl der Anwendungen für nur eine bestimmte Kombination nicht berechnet werden.

Das spätere Auftreten derselben Kombination beim gleichen Patienten wurde nicht als weitere Anwendung gezählt. Die Anzahl der Anwendungen für eine bestimmte Kombination entspricht der Anzahl der Patienten, die mit dieser Kombination mindestens einmal während ihres Aufenthaltes behandelt wurden. Ein Patient, der mit mehreren Kombinationen behandelt wurde, geht in der Gesamtzahl der Anwendungen mehrmals ein.

$$AH \quad \overset{\rightarrow}{(K)} \quad = \quad \sum_i A \quad (i, \vec{K}) \quad Pat \quad (1976)$$

$$\vec{K} \quad = \quad \text{Nummer einer Kombination von} \\ \text{Medikamenten aus der Menge } M$$

3.3.2.2 PATIENTENZAHL JE KOMBINATION IN % als prozentualer Anteil der mit dieser Kombination behandelten Patienten an der Gesamtzahl der 1976 erfaßten Patienten.

$$Pr \quad AH \quad (\vec{K}) = \frac{AH \quad (\vec{K})}{Pat \quad (1976)} \cdot 100 \quad [\%]$$

3.3.2.3 MITTLERE VERABREICHUNGSDAUER EINER KOMBINATIONSTHERAPIE

Die mittlere Verabreichungsdauer einer Kombinations-therapie ist der Quotient aus der Summe der Tage, an denen diese Kombination verabreicht wurde, und der Anzahl der Patienten, die diese Kombination erhalten haben.

$$m \quad VD \quad (\vec{K}) = \frac{MT \quad (\vec{K})}{AH \quad (\vec{K})}$$

4 ERGEBNISSE

4.1 DIE MEDIKAMENTE IM EINZELNEN

Insgesamt wurden 52 verschiedene Substanzen angewendet, die sich folgendermaßen auf die einzelnen Gruppen von Psychopharmaka verteilen:

19 Neuroleptika, 12 Antidepressiva,

7 Tranquilizer, 5 Hypnotika,

3 Anti-Parkinson-Mittel, 3 Lithium-Präparate.

Chlormethiazol, Disulfiram, Cyproteronacetat wurden in der Auswertung zu einer Gruppe

"sonstiger Substanzen" zusammengefaßt. Außerdem kamen Placebo-Präparate zur Anwendung, die jedoch in der Auswertung nicht berücksichtigt wurden.

Mit den nachstehenden Abkürzungen wurde die jeweilige Psychopharmakagruppe gekennzeichnet:

NL = Neuroleptika

AD = Antidepressiva

H = Hypnotika

T = Tranquilizer

APM = Anti-Parkinson-Mittel

S = Sonstige

Li = Lithium-Salze

4.1.1.1 ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT

Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die zur Anwendung gekommenen Substanzen, geordnet nach Psychopharmaka-Gruppen und der Anzahl der mit der einzelnen Substanz behandelten Patienten. Mehrfachzählungen ergeben sich aus der Verabreichung von mehreren Medikamenten bei einem Teil der Patienten; die Gesamtsumme der Anwendungen je Gruppe entspricht damit nicht der Anzahl von Patienten, die mit Medikamenten dieser Gruppe behandelt wurden; sie gibt die Häufigkeit der Anwendungen der Medikamente je Gruppe wieder.

Neuroleptika machen mit 2160 Anwendungen (37,80%) mehr als ein Drittel der 5685 Gesamtanwendungen an Medikamenten aus und sind damit die am häufigsten angewendete Gruppe von Psychopharmaka. An zweiter Stelle steht die Gruppe der Hypnotika mit 1103 Anwendungen (19,4%), gefolgt von der Gruppe der Antidepressiva mit 942 Anwendungen (16,56%) und den Tranquilizern mit 766 Anwendungen (13,48%). Mit sehr viel geringerem Anteil folgten die Anti-Parkinson-Mittel mit 353 (6,19%), die Lithium-Präparate mit 216 (3,79%) und die Gruppe der "Sonstigen" mit 145 (2,65%) Anwendungen.

Bei 214 stationären Aufenthalten, d. h. bei 11,8 % der in dieser Untersuchung erfaßten 1818 Patienten wurde kein Medikament verabreicht.

Wenn man den verbleibenden 1604 stationären Patienten des Jahres 1976 die 5685 Gesamtverabreichungen an Psychopharmaka gegenüberstellt, so ergibt sich, daß im Laufe eines stationären Aufenthaltes im Durchschnitt 3,5 Medikamente verabreicht wurden.

Wie aus Tabelle 1 hervorgeht, war mit Haloperidol, das bei 624 Patienten angewandt wurde, ein Neuroleptikum das am häufigsten eingesetzte Medikament. An zweiter Stelle stand ein Hypnotikum (Chloralhydrat) mit 570 Anwendungen, an dritter Stelle ebenfalls ein Neuroleptikum (Clozapin) mit 565 Anwendungen und an vierter Stelle ein Antidepressivum (Amitriptylin) mit 462 Anwendungen.

Bei näherer Betrachtung der Anwendungshäufigkeit der einzelnen Substanzen in Tabelle 1 fällt auf, daß innerhalb der Gruppe der Neuroleptika und der Tranquilizer jeweils zwei Substanzen eine deutliche Spitzenstellung einnehmen und zwar Haloperidol und Clozapin bei den Neuroleptika und Lorazepam und

Diazepam bei den Tranquilizern. In den übrigen Psychopharmaka-Gruppen nimmt jeweils ein Medikament die führende Stellung ein und zwar Amitriptylin bei den Antidepressiva, Chloralhydrat bei den Hypnotika, Biperiden bei den Anti-Parkinson-Mitteln, Lithium-Carbonat bei den Lithium-Salzen und Chlormethiazol bei den "Sonstigen".

Wenn man Tabelle 2 betrachtet, in der alle Medikamente zusammengestellt sind, die mehr als 100mal angewendet wurden, fällt auf, daß unter diesen insgesamt 15 Medikamente die beiden am häufigsten angewendeten Gruppen (Neuroleptika und Hypnotika) mit 5 bzw. 3 Präparaten häufiger vertreten sind und daß aus den Gruppen der Lithium-Salze und der "Sonstigen" keine Vertreter zu finden sind, was auch deren geringem Anteil an den Gesamtanwendungen entspricht.

Die am häufigsten insgesamt eingesetzten Substanzen sind, jedoch nicht in derselben Reihenfolge, auch in der Tabelle 3 zu finden, wo die 15 mehr als 100mal angewendeten Medikamente, deren Anwendung in den ersten 7 Tagen des stationären Aufenthaltes begonnen wurde, aufgeführt sind.

Wie aus dieser Tabelle zu entnehmen ist, sind Haloperidol und Amitriptylin die einzigen Medikamente, bei welchen die Anzahl der Patienten, deren Behandlung in den ersten 7 Tagen mit diesen Medikamenten

begonnen hatte, mehr als 50% der jeweiligen Gesamtzahl der mit diesen beiden Substanzen behandelten Patienten ausmacht.

Bemerkenswert ist auch, daß Cloralhydrat, das zweithäufigst verabreichte Medikament, in dieser Tabelle nicht mehr die zweite Stelle, sondern die vierte Stelle einnimmt. Dies bedeutet, daß Chloralhydrat häufiger im weiteren Aufenthalt als in den ersten Tagen gegeben wurde. Auch bei Chlormethiazol ist es bemerkenswert, daß nur 40,4% seiner Anwendungen auf die ersten Tage entfallen. Dies bedeutet, daß Chlormethiazol, ein Mittel zur Behandlung von Delirien, im weiteren Aufenthalt öfter als in den ersten Tagen gegeben wurde.

Tab 1: Übersicht über die verwendeten Medikamente
im Jahre 1976 an der Psychiatrischen Uni-
versitätsklinik nach Medikamentengruppen
und Häufigkeit der Verabreichung (Gesamt-
verabreichungen an Medikamenten: 5685)

<u>Neuroleptika</u>		<u>Antidepressiva</u>	
Substanz	n	Substanz	n
Haloperidol	624	Amitriptylin	462
Clozapin	564	Clomipramin	111
Laevomepromazin	313	Dibenzepin	101
Perazin	198	Mianserin	87
Thioridazin	153	Imipramin	49
Fluspirilene	57	Tranylcypromin	43
Penfluridol	48	Nomifensin	36
Trifluoperazin	46	Doxepin	29
Prothipendyl	46	Maprotilin	13
Fluphenthixol	35	Desimipramin	5
Fluphenazin-D	28	<u>Nortriptylin</u>	<u>1</u>
Periciazin	19	Ges. Verab.	937
Pimozid	16		(16,48%)
Sulpirid	15		
Fluphenazin	15		
Promethazin	13		
Perphenazin	5		
Benperidol	2		
<u>Clorprothixen</u>	<u>1</u>		
Ges. Verab.	2160		
	(37,8%)		

Fortsetzung Tab. 1

Hypnotika

Substanz	n
Chloralhydrat	570
Flurazepam	280
Nitrazepam	230
Gluthetimid	18
<u>Hexobarbital</u>	<u>5</u>
Ges. Verab.	1103
	(19,40%)

Tranquilizer

Substanz	n
Lorazepam	347
Diazepam	330
Dikalium Orazepat	67
Chordiazepoxid	18
Oxazepam	2
Benzoctamin	1
<u>Medazepam</u>	<u>1</u>
Ges. Verab.	766
	(13,48%)

Anti-Parkinson-Mittel

Substanz	n
Biperiden	352
Bromocriptin	5
<u>L-Dopa</u>	<u>1</u>
Ges. Verab.	358
	(6,29%)

Lithium-Salze

Substanz	n
Li-Carbonat	102
Li-Acetat	70
<u>Li-Sulfat</u>	<u>44</u>
Ges. Verab.	216
	(3,79%)

Sonstige

Substanz	n
Chlormethiazol	131
Disulfiram	13
<u>Cyproteronacetat</u>	<u>1</u>
Ges. Verab.	145
	(2,65%)

Tab 2: Die 15 meistgebrauchten Medikamente im
Jahre 1976 an der Münchner Universitäts-
klinik (bei mehr als 100 Patienten angewen-
det)

Anzahl der Patienten: Insgesamt 1818

Substanz	Psychopharma- gruppe	Anzahl der Patienten	
		n	%
Haloperidol	NL	624	34,32 %
Chloralhydrat	H	570	31,35 %
Chlozapin	NL	565	31,08 %
Amitriptylin	AD	462	25,41 %
Biperiden	APM	352	19,36 %
Lorazepam	T	347	19,09 %
Diazepam	T	330	18,15 %
Laevomepromazin	Nl	313	17,22 %
Flurazepam	H	280	15,40 %
Nitrazepam	H	230	12,65 %
Perazin	NL	198	10,89 %
Thioridazin	NL	153	8,42 %
Chlormethiazol	S	131	7,21 %
Clomipramin	AD	111	6,11 %
Li-Carbonat	Li	102	5,61 %
Dibenzepin	AD	101	5,56 %

Tab 3: Die meistgebrauchten Medikamente in den
ersten 7 Tagen

	Anzahl der Anwendungen	in % der Gesamt- anwendungen	% der Ges.- anwendung für jede Substanz
Haloperidol	393	21,62 %	62,9 %
Chlozapin	243	13,37 %	43,0 %
Amitriptylin	239	13,15 %	51,7 %
Chloralhydrat	150	8,25 %	26,3 %
Lorazepam	130	7,15 %	37,4 %
Laevomepromazin	120	6,60 %	38,3 %
Biperiden	118	6,49 %	33,52%
Diazepam	90	4,95 %	27,27%
Flurazepam	84	4,62 %	30 %
Perazin	71	3,9 %	35,8 %
Nitrazepam	63	3,67 %	27,4 %
Chlormethiazol	53	2,92 %	40,4 %
Li-Carbonat	42	2,31 %	41 %
Thioridazin	40	2,20 %	26,1 %
Dibenzepin	31	1,70 %	30,6 %

4.1.2 BELIEBTHEITSINDEX

Um den Anteil einer Substanz an der gesamten medikamentösen Therapie genauer zu erfassen, wurde neben der Anzahl der mit einer Substanz behandelten Patienten der sogenannte Beliebtheitsindex als prozentualer Anteil der Gesamtmedikationstage für eine Substanz an den Gesamtmedikationstagen für alle Medikamente berechnet. Wenn man Anwendungshäufigkeit (Tab.1) und Beliebtheitsindex (Tab. 4) vergleicht, so steht Haloperidol übereinstimmend in beiden Tabellen an der Spitze. Auch alle anderen Substanzen, die in der Tabelle 2 vorkommen, finden sich auch in der Tabelle 4, teilweise aber in einer anderen Reihenfolge. So nehmen z.B. Amitriptylin, ein Antidepressivum, Biperiden, ein Anti-Parkinson-Mittel wie auch Perazin, ein Neuroleptikum dem Beliebtheitsindex nach einen höheren Rang als nach der Anwendungshäufigkeit. Dies bedeutet, daß diese Substanzen über längere Zeit hinweg als dem Durchschnitt entsprechend gegeben wurden, während umgekehrt Chloralhydrat zwar häufiger, aber kurzfristiger verabreicht wurde.

Tab 4: Die 15 beliebtesten Medikamente, gemessen am Beliebtheitsindex im Jahre 1976 an der psychiatrischen Universitätsklinik

Substanz	Psychopharmaka- gruppe	Beliebtheits index
Haloperidol	NL	14,7
Clozapin	NL	11,9
Amitriptylin	AD	11,05
Biperiden	APM	7,39
Lorazepam	T	6,66
Chloralhydrat	H	5,04
Perazin	H	4,55
Laevomepromazin	NL	4,48
Flurazepam	H	3,85
Diazepam	T	3,32
Nitrazepam	H	3,03
Thioridazin	NL	2,83
Li-Carbonat	Li	2,61
Clomipramin	AD	2,49

Tab. 5a: Anwendung von Neuroleptika im Jahre 1976 (1818 Pat.) an der Psychiatrischen Uni-Klinik

M Ü N C H E N

Substanz	Anzahl der Anwendungen	Pat.Proz.	Kliniktage	Beliebtheitsindex
Haloperidol	624	34,32 %	17310	14,69 %
Clozapin	565	31,80 %	14041	11,91 %
Laevomepromazin	313	17,22 %	5281	4,48 %
Perazin	198	10,89 %	5363	4,55 %
Thioridazin	153	8,42 %	3338	2,83 %
Fluspirilene	57	3,14 %	197	0,17 %
Penfluridol	48	2,64 %	180	0,15 %
Prothipendyl	46	2,53 %	909	0,77 %
Trifluoperazin*	46	2,54 %	1256	1,07 %
Fluphenthixol	35	1,93 %	238	0,20 %
Fluphenazin-D	28	1,54 %	131	0,11 %
Periciazin	19	1,05 %	463	0,39 %
pimozid	16	0,88 %	291	0,25 %
Sulpirid	15	0,83 %	233	0,20 %
Fluphenazin	15	0,83 %	119	0,10 %
Promethazin	13	0,72 %	141	0,12 %
Perphenazin	5	0,28 %	47	0,04 %
Benperidol	2	0,11 %	41	0,03 %
Chlorprothixen	1	0,06	4	0,00 %

* vor allem in Kombinationspräparat (Jatrosom R) eingesetzt worden

Tab. 5b

Substanz	mittl. Verabreichungsdauer	mittl. Menge/Pat.	mittl. Menge/Tag (mg)
Haloperidol	27,7 Tage	359,1 mg	12,9
Clozapin	24,9 Tage	27709 mg	111,5
Laevomepromazin	16,8 Tage	15008 mg	88,9
Perazin	27,08 Tage	8062 mg	297
Thioridazin	21,8 Tage	4900 mg	220
Fluspirilene	3,4 Tage **	30 mg	n.b.
Penfluridol	3,75 Tage	106 mg	28
Prothipendyl	19,8 Tage	1503 mg	76
Flupenthixol	6,8 Tage	236 mg	34
Fluphenazin-D	4,7 Tage **	450 mg	n.b.
Periciazin	24,4 Tage	706 mg	28
Pimozid	18,18 Tage	547 mg	30
Sulpirid	15,5 Tage	4686 mg	301
Fluphenazin	7,9 Tage	198 mg	24
Promethazin *	10,8 Tage	868 mg	80
Trifluoperazin	46,7 Tage	565 mg	12
Perphenazin	9,4 Tage	142 mg	15
Benperidol	20,5 Tage	2248 mg	10,9
Chlorprothixen	4 Tage	300 mg	75

* vor allem in Kombinationspräparat (Jatrosom R) eingesetzt worden

** nur Injektionstage gezählt (Depotpräparat)

n.b. = nicht berechnet (Tagesdosis bei Depotpräparaten mit Verabreichung im Abstand von 1 - 4 Wochen nicht berechenbar.)

Tab. 6a: Anwendung von Antidepressiva im Jahre 1976 (1818 Pat.) an der Psychiatrischen Uni-Klinik

M Ü N C H E N

Substanz	Pat.Zahl	Pat.Proz.	Kliniktage	Beliebtheitsindex
Amitriptylin	462	25,41 %	13027	11,05
Clomipramin	111	6,11 %	2929	2,49
Dibenzepin	101	5,56 %	2543	2,16
Mianserin	87	4,79 %	1761	1,49
Imipramin	49	2,70 %	1743	1,48
Tranlylcypromin	43	2,37 %	1052	0,88
Nomifensin	36	1,98 %	858	0,73
Doxepin	29	1,60 %	494	0,42
Maprotilin	13	0,73 %	331	0,28
Desimipramin	5	0,28 %	123	0,09
Nortriptylin	1	0,06 %	52	0,04

*vor allem als Jatrosom^(R) in Kombination mit Trifluoperazin angewendet worden

Tab. 6b

Substanz	mittl. Verabreichungsdauer	mittl. Menge/Pat.	mittl. Menge/Tag (mg)
Amitriptylin	28,19 Tage	3734 mg	132
Clomipramin	26,3 Tage	3425 mg	129
Dibenzepin	25,2 Tage	8090 mg	321
Mianserin	20,2 Tage	816 mg	40
Imipramin	35,6 Tage	4835 mg	135
Tranlylcypromin *	26,8 Tage	403 mg	15
Nomifensin	23,8 Tage	2531 mg	106
Doxepin	17,03 Tage	1986 mg	116
Maprotilin	25,46 Tage	1872 mg	73
Desimipramin	24,6 Tage	2450 mg	99
Nortriptylin	52 Tage	5115 mg	98

*vor allem als Jatrosom (R) in Kombination mit Trifluoperazin angewendet worden

Tab. 7a: Anwendung von Tranquillizern im Jahre 1976 (1818 Pat.) an der Psychiatrischen Uni-Klinik

M Ü N C H E N

Substanz	Pat.Zahl	Pat.Proz.	Kliniktage	Beliebtheitsindex
Lorazepam	347	19,19 %	7853	6,66
Diazepam	330	18,15 %	3915	3,32
Dikalium-Chlorazepat	67	3,69 %	1290	1,09
Chlordiazepoxid	18	0,99 %	298	0,25
Oxazepam	2	0,11 %	25	0,02
Medazepam	1	0,06 %	3	0,00
Benzocetamin	1	0,06 %	23	0,02

Tab. 7b

Substanz	mittl. Verabreichungsdauer	mittl. Menge/Pat.	mittl. Menge/Tag (mg)
Lorazepam	22,63 Tage	876 mg	3,8
Diazepam	11,9 Tage	200 mg	16
Dikalium-Chlorazepat	19,3 Tage	507 mg	26
Chlordiazepoxid	16,6 Tage	425 mg	25
Oxazepam	12,5 Tage	350 mg	28
Medazepam	3 Tage	15 mg	5
Benzoctamin	23 Tage	2375 mg	103

1 39 1

Tab. 8: Anwendung von Hypnotika im Jahre 1976 (1818 Pat.) an der Psychiatrischen Uni-Klinik
M Ü N C H E N

Substanz	Pat.Zahl	Pat.Proz.	Klinik- tage	Beliebt- heitsin- dex	mittl.Verab- reichungs- dauer(Tage)	mittl.Menge/Pat. mg	mittl.Menge/Tag mg
Chloralhydrat	570	31,15 %	5954	5,04	10,42	11082	1062
Flurazepam	280	15,40 %	4540	3,85	16,20	488	30
Nitrazepam	230	12,62 %	3576	3,03	15,50	52	3,3
Gluthetimid	18	0,99 %	345	0,29	19,60	7630	398
Hexobarbital	Ø						

Tab. 9: Anwendung von Lithium-Salzen im Jahre 1976 (1818 Pat.) an der Psychiatrischen Uni-Klinik

M Ü N C H E N

Substanz	Pat.Zahl	Pat.Proz.	Klinik- tage	Beliebt- heitsin- dex	mittl.Verab- reichungs- dauer (Tage)	mittl.Menge/Pat. mg	mittl.Menge/Tag mg
Li-carbonat	102	5,61 %	3070	2,61	30,1	30418	1010
Li-acetat	70	3,85 %	1749	1,48	24,5	23436	938
Li-sulfat	44	2,43 %	1512	1,29	35,90	45861	1022

Tab. 10: Anwendung von Antiparkinsonmitteln und "Sonstigen"
im Jahre 1976 (1818 Pat.) an der Psychiatrischen
Uni-Klinik MÜNCHEN

Substanz	Pat.Zahl	Pat.Proz.	Klinik-tage	Beliebt- heitsin- dex
Biperiden (APM)	252	19,36 %	8709	7,39
Bromocriptin (APM)	5	0,28 %	99	0,08
L-Dopa (APM)	1	0,06 %	17	0,01
Chlormethiazol (S)	131	7,21 %	917	0,78
Disulfiram (S)	13	0,72 %	96	0,08
Cyproteronacetat (S)	0			

Substanz	mittl.Verab- reichungs- dauer	mittl.Menge/ /Pat. mg	mittl.Menge/ Tag mg
Biperiden (APM)	24,7 Tage	199	8
Bromocriptin (APM)	19,8 Tage	1345	67
L-Dopa (APM)	17 Tage	106	28
Chlormethiazol (S)	7 Tage	14212	2030
Disulfiram (S)	7,4 Tage	1150	155

4.1.3 VERABREICHUNGSDAUER (mVD)

Die mittlere Verabreichungsdauer wurde aus dem Quotient der Summe der Tage, an denen eine Medikation verabreicht wurde und der Anzahl der Anwendungen für diese Medikation berechnet.

Unter den Medikamenten, deren Beliebtheitsindex > 1 ist, sind die Li-Salze und die Antidepressiva diejenigen mit der längsten mittleren Verabreichungsdauer. In der Gruppe der Neuroleptika sind sowohl Medikamente zu finden, die über einen längeren Zeitraum verabreicht wurden (Haloperidol, Clozapin, Perazin, Thioridazin, Trifluoperazin und Periciazin mit einer mittleren Verabreichungsdauer von über 3 Wochen) wie auch Medikamente, die nur für kurze Zeit verabreicht wurden (zwischen 4 und 10 Tagen). Eine mittlere Stellung mit einer mVD von 2 bis 3 Wochen nehmen Laevomepromazin, Prothipendyl, Pimozid und Sulpirid ein. Bei den Antidepressiva wurden außer Doxepin alle übrigen Substanzen in einer mVD von über 3 Wochen verabreicht, ebenso alle angewendeten Lithium-Salze.

Tranquilizer wurde mit einer mVD von 1 1/2 bis 3 Wochen gegeben. Auffällig ist der Unterschied in der mittleren Verabreichungsdauer der beiden

meist angewendeten Tranquilizern Diazepam und Lorazepam. Diazepam wurde mit einer mittleren Verabreichungsdauer von 11 Tagen viel kürzer als Lorazepam (22 Tage) verabreicht.

Alle Hypnotika wurden in Mittel kürzer als 3 Wochen verabreicht.

Biperiden, der Hauptvertreter der Anti-Parkinson-Mittel, wurde 3 Wochen im Mittel verabreicht.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß nur eine ganz geringe Zahl von Medikamenten, und zwar überwiegend Neuroleptika, in einer kurzen bis mittleren Verabreichungsdauer von 3 - 10 Tagen verabreicht wurden. 22 von insgesamt 52 im Jahre 1976 eingesetzten Psychopharmaka wurden im Mittel jeweils länger als 3 Wochen verabreicht, darunter 11 der 15 meist angewandten Medikamente im Jahre 1976 mit Ausnahme von Chloralhydrat (10,4 Tage), Diazepam (11,9 Tage), Flurazepam (16,2 Tage) und Nitrazepam (15,5 Tage).

4.2 MONO - UND KOMBINATIONSTHERAPIE

4.2.1 ANZAHL DER JE AUFENTHALT ANGEWENDETEN MEDIKAMENTE

Um einen Überblick über das Ausmaß von Mehrfachmedikation und Monotherapie im Jahre 1976 zu gewinnen, wurden zunächst die Patienten nach

der Gesamtzahl der während des stationären Aufenthaltes verabreichten Medikamente gruppiert. Diese Aufteilung aller 1976 stationär behandelten Patienten entsprechend der Anzahl der während des gesamten klinischen Aufenthaltes angewendeten Medikamente stellt Tabelle 11 dar.

Tab. 11: Anzahl der Patienten je angewendete Medikamente

	Anzahl der Pat.	in % aller Patienten
mit keinem Medikament	214	11,77 %
mit nur 1 Medikament	259	14,25 %
mit nur 2 Medikamenten	323	17,77 %
mit nur 3 Medikamenten	287	15,79 %
mit nur 4 Medikamenten	256	14,08 %
mit nur 5 Medikamenten	198	10,89 %
mit nur 6 Medikamenten	117	6,44 %
mit nur 7 Medikamenten	73	4,01 %
mit nur 8 Medikamenten	70	3,85 %
mit nur 9 oder mehr Medikamenten	21	1,15 %
insgesamt	1818	100 %

Aus Tabelle 11 geht hervor, daß von den insgesamt 1818 Patienten 73,98 % mehr als 1 Medikament während ihres stationären Aufenthaltes erhielten. 40 % aller Patienten erhielten 4 oder mehr Substanzen.

4.2.2 MONOTHERAPIE

Von den insgesamt 259 Patienten, die mit einem Medikament allein behandelt wurden, erhielten 80 nur ein Hypnotikum, 75 nur ein Neuroleptikum, 42 nur einen Tranquilizer, 30 Patienten bekamen nur Chlormethiazol, 25 nur ein Antidepressivum, 3 Patienten nur ein Anti-Parkinson-Mittel und 2 Patienten nur Li-Carbonat. Eine genaue Aufschlüsselung nach den verordneten Substanzen gibt Tabelle 12.

Tab 12: Anzahl der Patienten je Medikament für alle Patienten die nur 1 Medikament während ihres Aufenthaltes erhielten

<u>Neuroleptika</u>			<u>Antidepressiva</u>		<u>Hypnotika</u>	
Substanz	Patienten- zahl		Substanz	Patienten- zahl	Substanz	Patienten- zahl
Clozapin	40		Amitriptylin	14	Chloralhydrat	47
Haloperidol	19		Dibenzepin	3	Nitrazepam	19
Thioridazin	6		Clomipramin	3	Flurazepam	4
Laevomepromazin	3		Imipramin	2		
Perazin	3		Doxepin	2		
Fluspirilene	2		Mianserin	1		
Fluphenazin	1					

<u>Tranquillizer</u>		
Substanz	Patienten- zahl	
Lorazepam	22	
Diazepam	20	

Wie aus Tabelle 12 hervorgeht, entspricht die Reihenfolge der hier aufgeführten Substanzen nicht der Reihenfolge, die sie nach ihrer Anwendungshäufigkeit einnahmen. Dies fällt besonders bei Haloperidol auf und weist darauf hin, daß Haloperidol meistens in Kombination mit anderen Substanzen gegeben wurde bzw. später auf andere Medikationen umgestellt wurde.

4.2.3 KOMBINATIONSTHERAPIE

4.2.3.1 ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT VON KOMBINATIONEN MIT SUBSTANZEN EINER PSYCHOPHARMAKAGRUPPE

Um Hinweise auf die Häufigkeit der gleichzeitigen Anwendung von mehreren Substanzen einer Psychopharmakagruppe zu erhalten, wurden sämtliche Kombinationen ausgezählt, die mindestens 2 Substanzen einer Psychopharmakagruppe enthielten, unabhängig davon, ob zusätzlich noch weitere Substanzen aus anderen Gruppen verordnet worden waren (Tab. 13 .)

Wie aus Tab. 13 hervorgeht, wurden Kombinationen, die mehrere Substanzen der gleichen Psychopharmakagruppe enthielten, bei den Neuroleptika am häufigsten angewandt, nämlich 922mal. Nicht nur die Gesamtzahl der Mehrfachkombinationen, sondern auch die Zahl der Zwei- und Dreifachkombinationen war bei den

Neuroleptika mit 804 bzw. 118mal gegenüber den anderen Psychopharmakagruppen größer.

Mehrere Antidepressiva wurden 146mal angewandt, darunter 5mal 3 Antidepressiva gleichzeitig.

Mehrfachkombinationen mit Hypnotika wurden 69mal verabreicht, darunter 1mal eine Kombination mit 3 Hypnotika. Tranquilizer wurden noch seltener untereinander kombiniert, nämlich 40mal.

Tab. 13: Mehrfachkombinationen von Substanzen
einer Psychopharmakagruppe

Mehrfachkombinationen mit	Anzahl der Anwendungen
Neuroleptika insgesamt	922
davon mit 2 Neuroleptika	804
mit 3 Neuroleptika	118
Mehrfachkombinationen mit	
Antidepressiva insgesamt	146
davon mit 2 Antidepressiva	139
mit 3 Antidepressiva	5
Mehrfachkombinationen mit	
Hypnotika insgesamt	69
davon mit 2 Hypnotika	68
mit 3 Hypnotika	1
Mehrfachkombinationen mit	
Tranquilizer insgesamt	40
davon mit 2 Tranquilizer	40

Erläuterung: Es wurden sämtliche Medikationen, die gleichzeitig mehrere Substanzen einer Psychopharmakagruppe enthielten, gezählt, unabhängig davon, ob daneben noch andere Medikamente gleichzeitig verordnet waren.

Tabelle 14a und 14b führen die häufiger eingesetzten Mehrfachkombinationen von Neuroleptika im einzelnen auf. Haloperdiol und Clozapin war die am häufigsten verabreichte Kombination von Neuroleptika untereinander (215mal). Die Kombination von Haloperidol mit Clozapin und Haloperidol mit Laevomepromazin (439mal) machen zusammen ungefähr 47,6 % aller Mehrfachkombinationen von Neuroleptika aus. In der Gruppe der Antidepressiva war Amitriptylin, das am häufigsten angewendete Antidepressivum, bei allen Kombinationen von 2 Antidepressiva, die mehr als 10mal angewandt wurden, vertreten (Tab. 15).

Eine ähnliche Stellung wie Amitriptylin bei den Antidepressiva nahm Lorazepam bei den Tranquilizern ein. Bei insgesamt 40 Anwendungen von 2 Tranquilizern war Lorazepam 35mal vertreten (Tab. 16)

Bei den Kombinationen zweiter Hypnotika entfielen die meisten auf diejenigen von Chloralhydrat und Flurazepam (Tab. 17).

Tab. 14a: Zweier -Kombinationen von Neuroleptika untereinander (Anzahl der Patienten >10)

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Patienten	Pat. Proz.	Kliniktage	mittlere Verabreichungsdauer
Haloperidol/Clozapin	215	11,83 %	3986	18,5 Tage
Haloperidol/Laevomepromazin	186	10,24 %	2747	14,8 Tage
Haloperidol/Perazin	54	2,97 %	921	17,05 Tage
Clozapin/Perazin	54	2,97 %	679	12,6 Tage
Clozapin/Laevomepromazin	38	2,09 %	331	8,7 Tage
Haloperidol/Thioridazin	34	1,87 %	354	10,4 Tage
Clozapin/Thioridazin	27	1,49 %	277	10 Tage
Haloperidol/Fluspirilene	26	1,43 %	62	2,4 Tage
Clozapin/Fluspirilene	24	1,32 %	88	3,7 Tage
Haloperidol/Prothipendyl	23	1,27 %	413	18 Tage
Laevomepromazin/Perazin	21	1,16 %	150	7,1 Tage
Haloperidol/Penfluridol	16	0,88 %	21	1,3 Tage
Laevomepromazin/Thioridazin	17	0,94 %	165	9,7 Tage
Haloperidol/Fluphenthixol	14	0,77 %	31	2 Tage
Haloperidol/Fluphenazin-D	13	0,72 %	26	2 Tage
Clozapin/Fluphenthixol	13	0,72 %	105	8 Tage
Clozapin/Penfluridol	13	0,72 %	40	3 Tage
Clozapin/Fluphenazin-D	10	0,55 %	20	2 Tage

Tab. 14b: Kombinationen von 3 Neuroleptika untereinander (Patienten > 10)

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Pat.	Pat.Proz.	Kliniktage	mittl. Verabreichungsdauer
Haloperidol/Laevomepromazin/Clozapin	15	0,84 %	143	9,5 Tage
Haloperidol/Clozapin/Fluspirilene	14	0,78 %	36	2,5 Tage
Haloperidol/Clozapin/Perazin	13	0,73 %	95	7,0 Tage

Übrige mit 3 Neuroleptika während ihres stationären Aufenthaltes behandelte Patienten

Anzahl der Kombinationen	Anzahl der Pat.	Kliniktage	mittl. Verabreichungsdauer
40	76	221	2,9 Tage

Tab. 15: Kombinationen von Antidepressiva untereinander (Anzahl der Patienten > 10)

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Pat.	Pat.Proz.	Klinikstage	mittl. Verabreichungsdauer
Amitriptylin/Dibenzepin	32	1,67 %	461	14,4 Tage
Amitriptylin/Clomipramin	25	1,38 %	344	13,8 Tage
Amitriptylin/Mianserin	21	1,16 %	250	12 Tage
Amitriptylin/Imipramin	20	1,10 %	562	28 Tage
Amitriptylin/Tranylcypromin	12	0,66 %	237	19,8 Tage

Tab. 16: Kombinationen von Tranquilizer untereinander

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Pat.	Pat.Proz.	Klinikstage	mittl. Verabreichungsdauer
Lorazepam/Diazepam	27	1,49 %	100	3,8 Tage
Lorazepam/Dikalium-Chl.	8	0,44 %	108	13,5 Tage

Tab. 17: Kombinationen von Hypnotika untereinander

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Pat.	Pat.Proz.	Klinikstage	mittl. Verabreichungsdauer
Chloralhydrat/Flurazepam	33	1,82 %	99	3 Tage
Chloralhydrat/Nitrazepam	17	0,94 %	32	2 Tage
Nitrazepam/Flurazepam	11	0,61 %	36	3,3 Tage

4.2.3.2 VERABREICHUNGSDAUER DER KOMBINATIONEN VON SUBSTANZEN EINER PSYCHOPHARMAKAGRUPPE

Bei den Medikationen, die 2 Neuroleptika enthalten, sind Schwankungen in der mittleren Verabreichungsdauer zu beobachten. Kombinationen mit den am häufigsten angewendeten Medikamenten (Haloperidol, Clozapin, Laevomepromazin, Perazin) sind auch die am längsten verabreichten mit einer mittleren Verabreichungsdauer zwischen 2 und 3 Wochen.

An erster Stelle steht die Kombination Haloperidol und Clozapin mit 18,5 Tagen; es folgen die Kombinationen Haloperidol/Prothipendyl mit 18 Tagen, Haloperidol/Perazin mit 17,1 Tagen, Haloperidol/Laevomepromazin 14,8 Tagen.

Bei den Kombinationen von 2 Antidepressiva liegt die mittlere Verabreichungsdauer zwischen 2 und 3 Wochen. Nur die Kombination Amitriptylin/Imipramin wurde im Mittel für 28 Tage verabreicht. Kombinationen von 2 Hypnotika bzw. von 2 Tranquilizern wurden nur für sehr kurze Zeit gleichzeitig verabreicht (im Durchschnitt 3 Tage), mit nur einer Ausnahme: Lorazepam/Dikalium-Chlorazepat wurden für 13,5 Tage zusammen verabreicht.

4.2.3.3 ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT DER KOMBINATIONEN VON SUBSTANZEN VERSCHIEDENER PSYCHOPHARMAKAGRUPPEN

Eine Vorstellung über die Häufigkeit der gleichzeitigen Anwendung von mehreren Substanzen verschiedener Psychopharmakagruppen gibt (Tab. 18.)

Tab. 18:

	NL	Tranq.	Hyp.	APM
NL	-	481	-	628
AD	562	439	507	-

Hieraus ist zu entnehmen, daß bei den Kombinationen von Substanzen aus zwei verschiedenen Psychopharmakagruppen die meisten auf diejenigen von Neuroleptika und Anti-Parkinson-Mitteln entfallen. Neuroleptika und Antidepressiva wurden 562mal angewendet, Antidepressiva und Hypnotika 507mal.

Um einen Überblick zu vermitteln, welche Kombinationen im einzelnen angewendet wurden, wurden alle Kombinationen, die häufiger als 10mal zur Anwendung kamen, in den Tabellen 19 bis 34 aufgestellt.

Häufiger angewendete Kombinationen eines Neuroleptikums mit einem Antidepressivum waren die Kombinationen Clozapin/Amitriptylin, Haloperidol/Amitriptylin sowie Perazin/Amitriptylin (Tabelle 19). Kombinationen von Neuroleptika und Lithiumsalzen waren am häufigsten solche von Clozapin bzw.

Haloperidol mit Lithium-Carbonat, dem meistgebrauchten Lithiumsalz an der Psychiatrischen Klinik München (Tabelle 20).

Unter den Kombinationen, die sich aus einem Neuroleptikum und einem Hypnotikum zusammensetzen, wurden die Kombinationen Haloperidol/Chloralhydrat, Clozapin/Chloralhydrat und Haloperidol/Flurazepam häufiger eingesetzt (Tabelle 21). Als Kombinationen von Neuroleptika und Tranquilizern wurden die Kombinationen Haloperidol/Lorazepam, Clozapin/Lorazepam und Haloperidol/Diazepam häufiger eingesetzt (Tabelle 22). Die Kombination Haloperidol/Biperiden war nicht nur bei den Kombinationen von Neuroleptika und Antiparkinsonmitteln (Tabelle 23), sondern auch unter allen Kombinationen überhaupt die am häufigsten eingesetzte Medikation. Die im einzelnen eingesetzten Kombinationen aus zwei Neuroleptika und weiteren anderen Psychopharmaka zeigen (Tabellen 25 - 29.)

Unter den Kombinationen, die sich aus einem Antidepressivum und einem Tranquilizer zusammensetzen, wurden Amitriptylin/Lorazepam und Amitriptylin/Diazepam am häufigsten eingesetzt. Es folgte an 3. Stelle die Kombination /Clomipramin/Lorazepam (Tabelle 30). Als Kombination eines Antidepressivums mit einem Hypnotikum wurden Amitriptylin/Chloralhydrat,

Amitriptylin/Flurazepam und Amitriptylin/Nitrazepam bevorzugt eingesetzt (Tabelle 31) .

Bei den Kombinationen von Tranquilizern und Hypnotika wurden Diazepam bzw. Lorazepam am häufigsten zusammen mit Chloralhydrat eingesetzt (Tabelle 32) .

Tabelle 33 und 34 zeigen diejenigen Kombinationen von drei Medikamenten aus verschiedenen Psychopharmakagruppen, die mindestens 10mal zur Anwendung kamen. Es finden sich dabei als Bestandteile dieser Mehrfachkombinationen die meistgebrauchten Einzelsubstanzen der verschiedenen Psychopharmakagruppen in verschiedenen Kombinationsformen untereinander.

4.2.3.4 VERABREICHUNGSDAUER DER KOMBINATIONEN VON SUBSTANZEN VERSCHIEDENER GRUPPEN

Bei den Kombinationen, die sich aus einem Antidepressivum und einem Neuroleptikum zusammensetzen, war ziemlich konstant eine mittlere Verabreichungsdauer von 2 bis 3 Wochen festzustellen. Nur die Medikation Periciazin/Clomipramin wurde im Mittel für 4 Wochen verabfolgt.

Dagegen waren bei den Kombinationen von einem Neuroleptikum mit einem Hypnotikum, wie auch bei denen von einem Neuroleptikum und einem Tranquilizer unterschiedliche mittlere Verabreichungsdauern zu beobachten.

Chloralhydrat wurde bei seinen Kombinationen mit Neuroleptika nicht länger als eine Woche verabreicht, Flurazepam ca. 10 Tage und die Kombinationen von Nitrazepam mit verschiedenen Neuroleptika zeigten keine einheitliche mittlere Verabreichungsdauer.

In ähnlicher Weise unterschieden sich auch die Kombinationen von Neuroleptika und verschiedenen Tranquilizern in der mittleren Verabreichungsdauer. Diazepam wurde in seinen Kombinationen mit Neuroleptika nicht länger als 7 Tage verabreicht, Lorazepam ungefähr 15 Tage und Dikalium-Chlorazepat und Clozapin wurde für 23 Tage verabreicht.

Kombinationen aus einem Neuroleptikum und einem Lithium-Präparat wurden für einen Zeitraum von 16 - 25 Tagen verabreicht. Anti-Parkinson-Mittel wurden in einer mittleren Verabreichungsdauer von 15 - 25 Tagen mit Neuroleptika kombiniert verabreicht. Unter den Kombinationen von Antidepressiva und Tranquilizern wurde Amitriptylin/Lorazepam nicht nur am häufigsten, sondern auch am längsten verabreicht (17,5 Tage). Es fällt auf, daß Lorazepam ungefähr 16 Tage im Durchschnitt zusammen mit einem Antidepressivum verabreicht wurde, Diazepam dagegen nur 9 Tage.

Große Unterschiede in der mittleren Verabreichungsdauer sind bei den Kombinationen von Antidepressiva und Hypnotika festzustellen; sie liegt zwischen 8

(Amitriptylin/Chloralhydrat) und 21 Tagen (Clomipramin/Flurazepam). Unter den Kombinationen von einem Antidepressivum und einem Hypnotikum fällt auf, daß Kombinationen mit Chloralhydrat eine sehr viel kürzere mittlere Verabreichungsdauer aufweisen, als Kombinationen mit Flurazepam und Nitrazepam. Kombinationen von Antidepressiva und Lithium-Salzen wurden ca. 25 Tage zusammen verabreicht.

Unter den Kombinationen von 3 Psychopharmaka war die Kombination Haloperidol/Lorazepam/Biperiden die am längsten verabreichte. An zweiter Stelle steht die Kombination Haloperidol/Biperiden/Lithium-Carbonat mit 18,9 Tagen, an dritter Stelle die Kombination Haloperidol/Clozapin/Lorazepam mit 16,9 Tagen.

Unter den Kombinationen waren diejenigen mit Neuroleptika nicht nur die am häufigsten angewendeten, sondern auch die am längsten verabreichten.

Tab. 19: Mehrfach-Kombinationen von Neuroleptika und Antidepressiva (Anzahl der Anwendungen > 10)

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Patienten	Pat.-Proz.	Kliniktage	mittlere Verabreichungsdauer
Clozapin/Amitriptylin	94	5,17 %	1726	18,4 Tage
Haloperidol/Amitriptylin	79	14,35 %	1243	15,8 Tage
Perazin/Amitriptylin	51	2,81 %	949	18,06 Tage
Laevomepromazin/Amitriptylin	37	2,04 %	426	11,5 Tage
Thioridazin/Amitriptylin	28	1,54 %	426	15,2 Tage
Clozapin/Clomipramin	27	1,49 %	526	19,5 Tage
Clozapin/Dibenzepin	24	1,32 %	293	12,2 Tage
Clozapin/Mianserin	16	0,88 %	342	21,4 Tage
Periciazin/Clomipramin	13	0,72 %	365	28 Tage
Clozapin/Imipramin	12	0,66 %	259	21,6 Tage
Haloperidol/ Dibenzepin	18	0,99 %	359	20 Tage
Perazin/Dibenzepin	9	0,50 %	123	13,6 Tage

Tab. 20:

Kombinationen von Neuroleptika und Li-Salzen

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Patienten	Pat.-Proz.	Klinikstage	mittlere Verabreichungsdauer
Haloperidol/Li-Carbonat	42	2,31 %	906	21,6 Tage
Clozapin/Li-Carbonat	42	2,31 %	686	16,3 Tage
Haloperidol/Li-Acetat	32	1,76 %	607	19 Tage
Clozapin/Li-Acetat	30	1,65 %	569	19 Tage
Laevomepromazin/Li-Carbonat	25	1,38 %	476	19 Tage
Laevomepromazin/Li-Acetat	16	0,88 %	257	16 Tage
Perazin/Li-Carbonat	15	0,83 %	385	25,7 Tage
Haloperidol/Li-Sulfat	11	0,61 %	245	22,3 Tage
Thioridazin/Li-Carbonat	11	0,61 %	182	16,5 Tage

Tab.: 21 Kombinationen von Neuroleptika und Hypnotika

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Patienten	Pat. Proz.	Kliniktage	mittlere Verabreichungsdauer
Haloperidol/Chloralhydrat	116	6,38 %	736	6,3 Tage
Clozapin/Chloralhydrat	74	4,07 %	369	5 Tage
Haloperidol/Flurazepam	64	3,52 %	770	12 Tage
Laevonepromazin/Chloralhydrat	38	2,09 %	159	4 Tage
Clozapin/Flurazepam	36	1,98 %	385	10,7 Tage
Haloperidol/Nitrazepam	26	1,43 %	334	12,8 Tage
Perazin/Chloralhydrat	26	1,43 %	114	4,4 Tage
Thioridazin/Chloralhydrat	26	1,43 %	201	7,7 Tage
Clozapin/Nitrazepam	21	1,16 %	179	8,5 Tage
Perazin/Nitrazepam	21	1,16 %	411	19,6 Tage
Perazin/Flurazepam	18	0,99 %	203	11,3 Tage
Thioridazin/Flurazepam	11	0,61 %	120	11 Tage

Tab. 22: Kombinationen von Neuroleptika und Tranquilizern

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Patienten	Pat.Proz.	Kliniktage	mittlere Verabreichungsdauer
Haloperidol/Lorazepam	74	4,07 %	1421	19,2 Tage
Clozapin/Lorazepam	65	3,58 %	917	14 Tage
Haloperidol/Diazepam	58	3,19 %	379	6,5 Tage
Clozapin/Diazepam	41	2,26 %	304	7,4 Tage
Laevopromazin/Lorazepam	30	1,65 %	383	12,8 Tage
Perazin/Lorazepam	27	1,49 %	455	17 Tage
Laevopromazin/Diazepam	27	1,49 %	83	3 Tage
Perazin/Diazepam	26	1,43 %	142	5,5 Tage
Thioridazin/Lorazepam	22	1,21 %	339	15,4 Tage
Clozapin/Dikalium-Chl.	10	0,55 %	234	23,4 Tage

Tab. 23: Kombinationen von Neuroleptika und Anti-Parkinson-Mitteln

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Patienten	Pat. Proz.	Kliniktage	mittlere Verabreichungsdauer
Haloperidol/Biperiden	289	15,91 %	6094	21 Tage
Clozapin/Biperiden	112	6,16 %	1679	15 Tage
Laevomepromazin/Biperiden	95	5,23 %	1556	16,4 Tage
Perazin/Biperiden	33	1,82 %	810	24,5 Tage
Thioridazin/Biperiden	23	1,27 %	401	17,4 Tage
Fluspirilene/Biperiden	15	0,83 %	55	3,6 Tage
Penfluridol/Biperiden	15	0,83 %	54	3,6 Tage
Fluphenazin-D/Biperiden	12	0,66 %	41	3,4 Tage

Tab. 24: Kombinationen von Neuroleptika und Sonstigen

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Patienten	Pat. Proz.	Kliniktage	mittlere Verabreichungsdauer
Haloperidol/Chlormethiazol	28	1,54 %	223	8 Tage
Clozapin/Chlormethiazol	21	1,16 %	68	3,2 Tage
Laevomepromazin/Chlormethiazol	17	0,94 %	53	3,1 Tage

Tab. 25: Kombinationen von 2 Neuroleptika und APM

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Patienten	Pat. Proz.	Klinik-tage	mittlere Verabreichungsdauer
Haloperidol/Clozapin/Biperiden	80	4,47 %	1055	13,2 Tage
Haloperidol/Laevomepromazin/Biperiden	78	4,36 %	1268	16,2 Tage
Haloperidol/Perazin/Biperiden	20	1,12 %	262	13,1 Tage

Tab. 26: Kombinationen von 2 Neuroleptika und Antidepressiva

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Patienten	Pat. Proz.	Klinik-tage	mittlere Verabreichungsdauer
Haloperidol/Clozapin/Amitriptylin	21	1,17 %	220	10,4 Tage
Clozapin/Perazin/Amitriptylin	10	0,56 %	138	13,8 Tage

Tab. 27: Kombinationen mit 2 Neuroleptika und Hypnotika

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Patienten	Pat.Proz.	Klinik-tage	Mittlere Verabreichungsdauer
Haloperidol/Laevomepromazin/Cloralhydrat	16	0,89 %	35	2,2 Tage
Haloperidol/Clozapin/Chloralhydrat	16	0,89 %	31	1,9 Tage
Haloperidol/Clozapin/Flurazepam	15	0,84 %	150	10 Tage

Tab. 28: Kombinationen mit 2 Neuroleptika und Tranquilizer

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Patienten	Pat.Proz.	Klinik-tage	Mittlere Verabreichungsdauer
Haloperidol/Clozapin/Lorazepam	19	1,06 %	322	16,9 Tage
Haloperidol/Laevomepromazin/Lorazepam	14	0,78 %	210	15 Tage
Haloperidol/Laevomepromazin/Diazepam	14	0,78 %	57	4,1 Tage
Haloperidol/Clozapin/Diazepam	10	0,56 %	36	3,6 Tage

Tab. 29: Kombinationen von 2 Neuroleptika und Lithium-Salzen

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Patienten	Pat.Proz.	Kliniktage	mittlere Verabreichungsdauer
Haloperidol/Laevomepromazin/Li-Carbonat	15	0,84 %	242	16,1 Tage
Haloperidol/Clozapin/Li-Carbonat	15	0,84 %	153	10,2 Tage
Haloperidol/Clozapin/Li-Acetate	15	0,84	203	13,5 Tage

Tab. 30: Kombinationen von AD und Tranquillizer

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Patienten	Pat.-Proz.	Kliniktage	mittlere Verabreichungsdauer
Amitriptylin/Lorazepam	115	6,33 %	1996	17,4 Tage
Amitriptylin/Diazepam	93	5,12 %	937	10 Tage
Clomipramin/Lorazepam	32	1,76 %	538	17 Tage
Dibenzepin/Lorazepam	21	1,16 %	301	14,3 Tage
Mianserin/Diazepam	18	0,99 %	174	9,6 Tage
Mianserin/Lorazepam	17	0,94 %	278	16,4 Tage
Dibenzepin/Diazepam	16	0,88 %	173	11 Tage
Amitriptylin/Dikalium-Chl.	13	0,72 %	128	10 Tage
Amitriptylin/Chlordiazepoxid	12	0,66 %	169	14 Tage
Clomipramin/Diazepam	11	0,61 %	55	5 Tage
Imipramin/Lorazepam	11	0,61 %	173	15,8 Tage

Tab. 31: Kombinationen von AD und Hypnotika

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Patienten	Pat.Proz.	Kliniktage	Mittlere Verabreichungsdauer
Amitriptylin/Chloralhydrat	90	4,95 %	691	8 Tage
Amitriptylin/Flurazepam	71	3,91 %	795	11,1 Tage
Amitriptylin/Nitrazepam	62	3,41 %	1000	16 Tage
Clomipramin/Chloralhydrat	32	1,76 %	392	12,2 Tage
Dibenzepin/Flurazepam	27	1,49 %	300	11,1 Tage
Dibenzepin/Chloralhydrat	22	1,21 %	184	8,4 Tage
Mianserin/Chloralhydrat	21	1,16 %	206	9,8 Tage
Dibenzepin/Nitrazepam	18	0,99 %	259	14,4 Tage
Mianserin/Flurazepam	17	0,94 %	200	11,7 Tage
Clomipramin/Flurazepam	16	0,88 %	338	21,1 Tage
Tranlycypromin/Nitrazepam	15	0,83 %	253	16,8 Tage
Imipramin/Nitrazepam	13	0,72 %	256	19,7 Tage
Imipramin/Flurazepam	11	0,61 %	186	17 Tage
Mianserin/Nitrazepam	10	0,55 %	123	12,3 Tage

Tab. 32: Kombinationen von Tranquillizern und Hypnotika

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Patienten	Pat. Proz.	Klinikstage	mittlere Verabreichungsdauer
Diazepam/Chloralhydrat	71	3,91 %	344	4,8 Tage
Lorazepam/Chloralhydrat	67	3,69 %	486	7,3 Tage
Lorazepam/Flurazepam	35	1,93 %	448	12,8 Tage
Diazepam/Flurazepam	34	1,87 %	195	5,7 Tage
Lorazepam/Nitrazepam	33	1,82 %	332	10 Tage
Diazepam/Nitrazepam	20	1,10 %	125	6 Tage
Dikalium-Chl/Flurazepam	14	0,77 %	167	11,9 Tage

Tab. 33: Übrige 3-er Kombinationen mit Neuroleptika und anderen Psychopharmakagruppen (>10)

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Patienten	Pat. Proz.	Kliniktage	mittlere Verabreichungsdauer
Haloperidol(NL)/Lorazepam (T)/ Biperiden (APM)	28	1,57 %	602	21,5 Tage
Haloperidol(NL)/Diazepam(T)/ Biperiden (APM)	16	0,89 %	137	8,5 Tage
Haloperidol(NL)/Flurazepam(H)/ Biperiden (APM)	15	0,84 %	63	4,3 Tage
Haloperidol(NL)/Li-Carbonat(Li)/ Biperiden (APM)	20	1,12 %	378	18,9 Tage
Haloperidol(NL)/Li-Acetat(Li)/ Biperiden (APM)	17	0,95 %	232	13,6 Tage
Haloperidol(NL)/Amitriptylin(AD)/ Biperiden (APM)	14	0,78 %	110	7,9 Tage
Haloperidol(NL)/Amitriptylin(AD)/ Flurazepam(H)	12	0,67 %	80	6,6 Tage
Clozapin(NL)/Amitriptylin(AD)/ Lorazepam(T)	14	0,78 %	101	7,2 Tage

Tab. 34: Kombinationen mit Antidepressiva, Hypnotika und Tranquilizern

Kombinierte Substanzen	Anzahl der Patienten	Pat.Proz.	Klinik-tage	mittlere Verabreichungsdauer
Amitriptylin (AD)/Chloralhydrat (H)/Lorazepam (T)	14	0,78 %	99	7,1 Tage
Amitriptylin (AD)/Chloralhydrat (H)/Diazepam (T)	13	0,73 %	59	4,5 Tage
Amitriptylin (AD)/Flurazepam (H)/Diazepam (T)	12	0,67 %	59	4,9 Tage
Amitriptylin (AD)/Nitrazepam (H)/Lorazepam (T)	11	0,61 %	176	16 Tage

5 DISKUSSION

5.1 ALLGEMEINES

Um die Ergebnisse dieser Untersuchung besser interpretieren zu können, müssen einige Daten über die Struktur und Arbeitsweise der Psychiatrischen Klinik der Universität München vorangestellt werden.

Die Aufnahme der Patienten erfolgt über niedergelassene Ärzte, über einen zentralen Aufnahmehelfer, der der Klinik zugehört, durch Überweisung von Kliniken anderer Fachdisziplinen und über die eigene Poliklinik.

Bei den meisten Patienten handelt es sich entweder um Erkrankungsformen, die trotz einer ambulanten Behandlung therapeutisch schlecht zu beeinflussen sind, so daß eine stationäre Aufnahme angezeigt ist oder um Patienten, die wegen besonderer Krankheitsrisiken (z.B. Suicidalität) schon in den frühen Stadien der Erkrankung aufgenommen werden müssen.

Trotz dieser Besonderheit des Patientengutes (meist therapieresistente oder hochakute Erkrankungen) stehen nur 20 % von insgesamt 219 Betten auf geschlossenen Stationen zur

Verfügung, was eine weitgehende Öffnung der Klinik bedeutet, die mit Risiken für die Sicherheit der Patienten verbunden ist.

Über die Einleitung einer medikamentösen Therapie und die jeweils angezeigten therapeutischen Schritte wird auf den insgesamt 10 Stationen von den jeweils verantwortlichen Stationsärzten in Zusammenarbeit mit den übrigen zur Station zugehörigen Ärzten entschieden; diese Therapie wird wöchentlich von dem der Station zugeteilten Oberarzt kontrolliert. Jeder in der Klinik arbeitender Arzt hat so die Möglichkeit, im Umgang mit Psychopharmaka eigene Erfahrungen zu sammeln und einen eigenen Behandlungsstil zu entwickeln. Die Tatsache, daß ein Forschungsschwerpunkt der Klinik auf der Pharmakotherapie liegt, verleiht der medikamentösen Behandlung ein besonderes Gewicht.

Alle diese Faktoren (schwere therapieresistente Krankheitsformen, weitgehende Öffnung der Klinik, Möglichkeit einer breiten Anwendung von Psychopharmaka durch den behandelnden Arzt, Forschungsschwerpunkt in der Psychopharmakologie) können Gründe für eine intensive medikamentöse Behandlung darstellen.

Die diagnostische Zusammensetzung des Patientengutes einer Klinik hat zentrale Bedeutung für die Anwendung von Psychopharmaka. In der folgenden Tabelle sind die Diagnosen der 1818 Patienten nach ICD-Diagnosengruppen aufgeteilt.

Tab. 35: Diagnosen-Verteilung an der Psychiatrischen Universitätsklinik in München Anno 1976

	<u>ICD-Nr.</u>	<u>Diagnose</u>	Pat.Zahl	Prozentzahl
1.	290-294	Org. Psychosen	148	8,1 %
2.	295,297 298,299	Schizophrenien, paranoide Syndrome, andere Psychosen	514	28,3 %
3.	296	affekt. Psychosen	372	20,4 %
4.	300,301	Neurosen, Persön- lichkeitsstörungen	432	23,8 %
5.	303,304	Alkoholismus, Sucht	157	8,6 %
6.		andere	195	10,8 %

Wie aus dieser Tabelle zu entnehmen ist, wurden 56,8 % der Patienten wegen einer psychotischen Erkrankung aufgenommen, 23,8 % wegen einer neurotischen Störung. Die restlichen 19,4 % verteilten sich auf Alkoholismus, Medikamentenabhängigkeit sowie auf andere Diagnosen.

5. 2 ZU DEN EINZELNEN MEDIKAMENTEN

Zur Behandlung der 1818 stationär aufgenommenen Patienten wurden 1976 52 Psychopharmaka eingesetzt, die sich auf 7 verschiedene Psychopharmakagruppen verteilten. (I. Neuroleptika, II. Antidepressiva, III. Tranquilizer, IV. Hypnotika, V. Antiparkinsonmittel, VI. Lithiumpräparate und VII. sonstige Präparate wie z.B. Chlormethiazol). Um festzustellen, ob eine Selektion stattgefunden hat oder ob die Gesamtheit der zur Verfügung stehenden Präparate angewandt wurde, kann man die Zahl der in der Münchener Klinik angewendeten Substanzen je Gruppe mit der Zahl der insgesamt je Gruppe im Handel befindlichen Substanzen vergleichen. Von den 38 zugelassenen Neuroleptika wurden 19 eingesetzt, von 18 zugelassenen Antidepressiva 12, alle 3 Lithiumpräparate, von den 14 zugelassenen Tranquilizern 7. Von den übrigen Präparaten waren 5 Hypnotika (im Handel sind zahlreiche Präparate als Hypnotika zugelassen), und 3 Präparate, die der Gruppe der "Sonstigen" zugeordnet wurden wie z.B. Chlormethiazol. Nimmt man Neuroleptika, Antidepressiva, Tranquilizer und Lithiumpräparate zusammen, so wurden also mehr

als die Hälfte der zugelassenen Präparate, nämlich 41 von 73 Substanzen eingesetzt. Diese Zahl übersteigt um ein Vielfaches die Empfehlung der Weltgesundheitsorganisation, die 1977 als essentielle Psychopharmaka nur 6 (ohne Hypnotika) angibt (45), jedoch haben von den 52 eingesetzten Psychopharmaka nur 9 eine Spitzenstellung eingenommen. Auf diese 9 Medikamente - bei den Neuroleptika Clozapin und Haloperidol, bei den Antidepressiva Amitriptylin, Chloralhydrat bei den Hypnotika, Lorazepam und Diazepam bei den Tranquilizern, Biperiden bei den Antiparkinsonmitteln und Chlormethiazol bei den Sonstigen - entfielen 61,2 % aller Anwendungen im Jahre 1976. Somit zeigen die Ergebnisse, daß trotz der großen Anzahl der eingesetzten Psychopharmaka eine Auswahl stattgefunden hat überwiegend zugunsten altbewährter und in ihren Wirkungsprofilen bekannter Psychopharmaka; die einzige Ausnahme bildet Clozapin, welches damals ein relativ neues Medikament war. Überraschend ist der mit 11,77 % hohe Anteil an Patienten, die während ihres Aufenthaltes keine Medikamente bekommen haben. Darunter sind die zur Begutachtung eingewiesenen Patienten nicht enthalten. Bei den meisten von ihnen handelt es

sich um Patienten, die als akute Notfälle zu einer sogenannten Krisenintervention eingewiesen wurden (z.B. stark alkoholisierte Patienten), sowie um Patienten der Bundeswehr, welche häufig mit reaktiven Störungen zur Frage der Weiterverwendbarkeit bei der Bundeswehr in der Klinik aufgenommen wurden.

5.2.1 ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT DER EINZELNEN SUBSTANZEN

Mit dem zur Verfügung stehenden Auswerteprogramm konnte die Zahl der Patienten, die nur mit Vertretern einer Gruppe behandelt wurden, nicht berechnet werden. Der Befund, das Neuroleptika 1976 mit 38 % (siehe dazu Tab. 1) den größten Anteil an den Gesamtanwendungen ausmachten, läßt jedoch annehmen, daß Neuroleptika die Psychopharmakagruppe war, mit der die meisten Patienten behandelt wurden. Ein zusätzlicher Faktor, der diese Annahme unterstützt, ist der hohe Anteil der Patienten, die wegen einer psychotischen Erkrankung aufgenommen wurden. Allerdings steht bei den Neuroleptika eine größere Anzahl von Präparaten zur Verfügung als bei den anderen Gruppen (von den 36 im Handel zugelassenen Präparaten wurden 20 eingesetzt). Dieses vielfältige Angebot an neuroleptisch wirksamen

Substanzen kann Ursache dafür sein, daß es unter neuroleptischer Therapie häufiger zu einem Präparatwechsel kommt, falls die erwünschten Wirkungen nicht schnell genug eintreten. Auch die Möglichkeiten einer Kombinationstherapie werden damit vergrößert. Bei den Neuroleptika waren Haloperidol und Clozapin die meist angewandten Neuroleptika. Clozapin, 1974 in unserer Klinik das am häufigsten eingesetzte Medikament überhaupt (15), wurde 1976 von Haloperidol unter den Neuroleptika verdrängt. Als Gründe dafür kann man einerseits das besondere Wirkungsprofil von Haloperidol angeben (gute antipsychotische Wirkung, die in den ersten Tagen einsetzt, gute Beherrschung psychomotorischer Zustände, geringfügige Kreislaufwirkungen), andererseits Berichte aus finnischen Kliniken über die besondere Agranulozytosegefahr bei einer Therapie mit Clozapin (HELMCHEN u. Mitarbeiter 1975). Dies hatte zur Folge, daß der Indikationsbereich für Clozapin in den folgenden Jahren stark eingeengt wurde, bis dieses Medikament schließlich zum 01.01.79 endgültig aus dem Handel gezogen wurde. Heutzutage wird Clozapin nur unter strenger Indikation und unter besonderen Auflagen

eingesetzt. Betrachtet man die Wirkungsprofile der meist gebrauchten Neuroleptika, so erkennt man die Tendenz, ein stärker sedierendes Präparat (z.B. Clozapin oder Laevomepromazin) und ein wenig sedierendes (z.B. Haloperidol) kombiniert zu verabreichen.

Bei den Antidepressiva wurde Amitriptylin, eine vorwiegend dämpfende Substanz, am häufigsten angewandt. Die große Anwendungshäufigkeit vorwiegend dämpfender Substanzen bei Antidepressiva wie auch bei den Neuroleptika (z.B. Clozapin, Laevomepromazin) legt die Vermutung nahe, daß in der Münchener Klinik einer der Hauptgesichtspunkte bei der Auswahl eines Psychopharmakons die größtmögliche Sicherheit für die Patienten ist, die sich durch Einsetzen stark sedierender Psychopharmaka erreichen läßt. Unter Sicherheit ist hier in erster Linie das Verringern der Suicidgefahr zu verstehen; hinzu kommt möglicherweise der Gesichtspunkt einer möglichst geringen Belastung der Station und der anderen Patienten. Unter den Antidepressiva, die eine stärkere antriebssteigernde als sedierende Wirkung aufweisen, wurde Dibenzepin häufiger angewandt, als stark antriebssteigernde Substanz vor allem der Mao-Hemmer Tranylcypromin (über-

wiegend als Kombinationspräparat Jatrosom mit Trifluoperazin verabreicht), Imipramin und Nomifensin, während Desimipramin und Nortriptylin als ebenfalls vorwiegend antriebssteigernde Substanzen kaum eingesetzt wurden. Unter den Hypnotika wurde Chloralhydrat, vorwiegend ein Einschlafmittel, am häufigsten angewandt. Bemerkenswert ist, daß unter den insgesamt 159 Patienten, die während ihres stationären Aufenthaltes nur ein Medikament erhielten, 40 nur Chloralhydrat und insgesamt 112 nur einen Tranquilizer oder ein Hypnotikum bekamen. Bei diesen Patienten handelte es sich wohl vorwiegend um solche, die wegen einer neurotischen Krankheit behandelt wurden, wobei die Psychopharmakatherapie häufig lediglich als eine unterstützende therapeutische Maßnahme zu verstehen ist.

Bei den Tranquilizern wurden Lorazepam und Diazepam am häufigsten angewandt. Bemerkenswert ist, daß Lorazepam als neues Medikament rasch eine Spitzenstellung erobert hat, wohl aufgrund der deutlichen anxiolytischen Wirkung. Unter den Medikamenten, die der Gruppe der "Sonstigen" angehören, war Chlormethiazol das meist angewandte, ein Medikament, das sein Hauptindikationsgebiet in der Behandlung des

Alkoholdelirs findet. Bemerkenswert ist aber, daß die Anzahl der Anwendungen in den ersten 7 Tagen nur 40 % der Gesamtanwendungen an Chlormethiazol ausmachten. Dies legt die Vermutung nahe, daß im Jahre 1976 das Hauptanwendungsgebiet Chlormethiazols nicht das Alkoholdelir, sondern Delirien anderer Genese waren, z. B. Medikamenten-delirien als unerwünschte Wirkung einer Psychopharmakatherapie oder aber eine Anwendung von Chlormethiazol als Schlafmittel.

5.2.2 VERABREICHUNGSDAUER DER EINZELNEN SUBSTANZEN

Die Medikamente mit der längsten mittleren Verabreichungsdauer waren die Lithium-Salze und die Antidepressiva. Die höchste mittlere Verabreichungsdauer ist bei Lithium-Sulfat mit 35,9 Tagen zu finden. Die Tatsache, daß einerseits bei einem großen Teil der Patienten, die mit Lithium-Salzen behandelt wurden, die Therapie in den ersten sieben Tagen eingeleitet wurde und andererseits die Tatsache, daß die mittlere Verabreichungsdauer der drei Lithium-Salze ungefähr $\frac{3}{4}$ des durchschnittlichen mittleren Aufenthaltes von 42 Tagen ausmacht, kann darauf hinweisen, daß man geneigt war, die Lithium-Behandlung sofort und gleichzeitig mit einer Antidepressivatherapie

einzuweisen. Insbesondere erklärt aber wohl die Wiederaufnahme von auf Lithium eingestellten Patienten diese Zahlen.

Die Antidepressiva wurden mit einer mittleren Verabreichungsdauer von über 3 Wochen angewandt. Diese Behandlungsdauer entspricht auch den allgemeinen Empfehlungen, nach denen erst nach 3 Wochen der Wirkungseffekt eines Antidepressivums beurteilt werden kann. Auffallend ist die Stellung von Doxepin, welches innerhalb der Antidepressiva die kürzeste mittlere Verabreichungsdauer aufweist. Eine mögliche Erklärung dafür ist, daß Doxepin auch zur Überbrückung des Entzugssyndroms bei Polytokomanien angewandt wird und dabei kürzer verabreicht wird. Neuroleptika wurden in unterschiedlicher mittlerer Verabreichungsdauer gegeben. Clozapin und Haloperidol waren nicht nur die meist angewendeten, sondern auch die am längsten verabreichten. Clozapin wurde also nicht nur in den Akutsituationen zur Sedierung bevorzugt, sondern auch als längerfristige Medikation; andere sedierende Neuroleptika wie z.B. Laevomepromazin wurden vorwiegend als Zusatzmedikation angewandt. Alle Hypnotika wurden kürzer als 3 Wochen angewandt.

Eine längere Verabreichungsdauer bei den Hypnotika ist mit gewissen Risiken verknüpft, wie z.B. Toleranzentwicklung, psychische und physische Abhängigkeit. Die Tranquilizer wurden mit einer mittleren Verabreichungsdauer von 1 1/2 bis 3 Wochen verabreicht. Bemerkenswert ist der Unterschied zwischen der mittleren Verabreichungsdauer von Lorazepam (22 Tage) und Diazepam (11,9 Tage), was auf unterschiedliche Einsatzbereiche hinweist. Insgesamt ist festzustellen, daß die Hypnotika und Tranquilizer in der Münchener Klinik relativ häufig eingesetzt wurden (32,9 % aller Verabreichungen, siehe dazu auch Tabelle 1 .

5.3 KOMBINATIONSTHERAPIE

Vor der Besprechung der einzelnen Ergebnisse muß betont werden, daß aufgrund eines Mangels des angewendeten Programms die Anzahl der Patienten, die nur mit Vertretern einer Gruppe und die Anzahl der Patienten, die nur mit einer bestimmten Kombination behandelt wurden, nicht berechnet werden konnte. Jedoch konnte man die Anzahl der Medikamente, die während des gesamten Aufenthaltes je Patient gegeben wurden, berechnen.

Es stellt sich heraus, daß 74 % der Patienten mehr als ein Medikament und 40 % mehr als vier Psychopharmaka während des gesamten stationären Aufenthaltes bekommen haben. Auch wenn man Therapieumstellungen - wegen unerwünschter Wirkungen oder Wirkungslosigkeit - berücksichtigt, weist das zusammen mit den Daten über Kombinationen der verschiedenen Psychopharmakagruppen und Einzelmedikamente darauf hin, daß in der Psychiatrischen Klinik Münchens häufig mit einer Kombinations-therapie behandelt wurde.

5.3.1 ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT UND MITTLERE VERABREICHUNGSDAUER DER KOMBINATIONEN MIT MEDIKAMENTEN EINER PSYCHOPHARMAKAGRUPPE

In der Gruppe der Neuroleptika wurden häufiger als bei anderen Psychopharmakagruppen Kombinationen

aus zwei oder mehreren Substanzen der gleichen Gruppe angewandt. Dabei waren Kombinationen eines hochpotenten Neuroleptikums wie Haloperidol mit mehr sedierenden Substanzen wie Laevomepromazin oder Clozapin bevorzugt - eine Art der Kombinations-therapie, die sich wohl gerade bei der Initialbehandlung akuter Psychosen bewährt.

Hinsichtlich der mittleren Verabreichungsdauer der Kombinationen mit Neuroleptika ist beachtenswert, daß die meisten der zusätzlich verabreichten Medikamente entweder gleich am Anfang oder nach kurzer Zeit eingesetzt wurden, im allgemeinen also vor dem Zeitpunkt, da der Erfolg einer Einzelmedikation beurteilt werden kann. Dies spiegelt die Tendenz, möglichst schnell verschiedene Symptome durch verschiedene Substanzen zu behandeln, bzw. die Notwendigkeit einer raschen Dämpfung, welche die Kombination eines sehr stark sedierenden mit einem antipsychotischen Neuroleptikum rechtfertigt. Antidepressiva wurden untereinander seltener kombiniert. 15,8 % aller Anwendungen von Antidepressiva waren Kombinationen mit zwei oder mehreren Antidepressiva. Bei fast allen dieser Kombinationen war Amitriptylin vertreten, eine vorwiegend dämpfende Substanz. Wie aus den verabreichten Kombinationen zu erkennen ist, wurden die zusätzlichen Substanzen nach dem Zielsymptom, das jeweils im Vordergrund

stand, angewandt, z.B. Amitriptylin/Dibenzepin (vorwiegend antriebssteigernde Wirkung), Amitriptylin/Clomipramin (welches sowohl bei gehemmten wie auch bei leicht agitierten Depressionen gegeben werden kann), Amitriptylin/Imipramin, welches eine psychomotorisch leicht aktivierende Wirkung zeigt, aber auch Amitriptylin/Mianserin (gleiches Wirkungsspektrum der beiden Substanzen).

Wie auch zu erwarten war, nahmen die Mehrfachkombinationen unter den Hypnotika und Tranquilizern einen sehr geringen Anteil der Gesamtanwendungen ein. Mit Ausnahme der Kombinationen Lorazepam/Dikalium-Chlorazepat (13,5 Tage) wiesen die Mehrfachkombinationen unter den Hypnotika und Tranquilizern eine geringe mittlere Verabreichungsdauer auf (im Durchschnitt 3 Tage).

5.3.2 ANWENDUNGSHÄUFIGKEIT UND MITTLERE VERABREICHUNGSDAUER KOMBINATIONEN ZWISCHEN VERSCHIEDENEN PSYCHOPHARMAKAGRUPPEN

Neuroleptika wurden nicht nur untereinander, sondern auch mit anderen Psychopharmakagruppen am häufigsten kombiniert. Davon waren die meisten Kombinationen solche von Neuroleptika mit Antiparkinsonmitteln. Unter diesen war die Kombination Haloperidol/Biperiden mit 295 Anwendungen die häufigste. Beachtenswert ist, daß die mittlere Verabreichungsdauer dieser Kombination

mit 21 Tagen nur um wenige Tage von der mittleren Verabreichungsdauer für Haloperidol allein (26 Tage) abweicht. Dies legt nahe, daß häufiger Antiparkinsonsmittel von Anfang an prophylaktisch eingesetzt wurden oder aber das Auftreten einer Frühdyskinesie in den ersten Tagen zum längerfristigen Einsatz von Biperiden Anlaß gab. Kombinationen von stärker anticholinergen, sedierenden Neuroleptika (z.B. Perazin, Laevomepromazin) und Biperiden die ebenfalls zum Einsatz kamen, müssen als potentiell deliriogene Kombinationen angesehen werden.

Neuroleptika und Antidepressiva wurden ebenfalls kombiniert. Eine mögliche Erklärung für den kombinierten Einsatz eines Antidepressivums mit einem Neuroleptikum ist das Auftreten eines depressiven Syndroms unter der Neuroleptikatherapie, was in 10 - 20 % der Fälle vorkommen soll ⁽¹⁶⁾, vor allem bei höher potenten Neuroleptika und Depotpräparaten. Unsere Ergebnisse sprechen aber nicht für die Richtigkeit der obengenannten Annahme, denn es wurden häufig Antidepressiva (wie Amitriptylin, Dibenzepin, Clomipramin oder Imipramin) mit Neuroleptika wie z.B. Clozapin, Perazin, Thioridazin, die weniger als andere Neuroleptika eine pharmakogene Depression auslösen, kombiniert. Die am häufigsten angewandte Kombination war Clozapin/Amitriptylin, zwei Substanzen

mit einem stark sedierenden Effekt. Auch bei den Kombinationen Perazin/Amitriptylin oder Laevomepromazin/Amitriptylin steht die dämpfende Wirkung im Vordergrund. Dies weist darauf hin, daß die Hauptindikation einer kombinierten Anwendung von Neuroleptikum und Antidepressivum weniger die Behandlung eines pharmakogenen depressiven Syndroms bei schizophrenen Patienten, sondern die möglichst schnelle Sedierung der akut depressiven Patienten war. Dafür spricht auch die Betrachtung der mittleren Verabreichungsdauer der Kombinationen Antidepressivum/Neuroleptikum. Es fällt nämlich auf, daß diese nicht nur sehr schnell, sondern auch für einen Zeitraum zwischen zwei und drei Wochen eingesetzt wurden.

Antidepressiva wurden viel häufiger als Neuroleptika mit Tranquilizer kombiniert verabreicht. Eine mögliche Klärung dafür ist, daß häufig zur Überbrückung der Latenz bis zum Eintreten der Antidepressivawirkung Tranquilizer eingesetzt werden, die einen sofortigen beruhigenden und angstlösenden Effekt aufweisen. Der Zeitraum, in dem eine solche Kombination verabreicht wurde, betrug etwa 2 Wochen und stimmt so mit dem Intervall überein, welches die Antidepressiva benötigen, um ihre Wirkung zu zeigen. Die häufige Kombination von Antidepressiva mit Hypnotika ist dadurch zu erklären, daß Hypnotika sehr häufig bei Schlafstörungen im Rahmen einer

Depression zusätzlich eingesetzt werden. Die mittlere Verabreichungsdauer dieser Kombinationen betrug bei den meist angewandten Hypnotika um die 10 Tage. Eine Sonderstellung in der Psychopharmakotherapie nimmt die kombinierte Anwendung von anderen Psychopharmaka mit Lithium-Salzen ein. Die Zahl der Patienten, die zusätzlich zu den Lithium-Präparaten noch mit anderen psychotropen Substanzen behandelt wurden, war in unserem Patientengut groß. Als Grund dafür kann man folgendes sagen:

- 1.) Die Lithium-Therapie wird zu einem Zeitpunkt eingeleitet, zu dem die depressive Phase noch nicht abgeklungen ist,
- 2.) eine eindeutige Indikation für eine zusätzliche neuroleptische Medikation sind die schizoaffektiven Psychosen. Eine weitere Indikation für eine kombinierte Verabreichung von Neuroleptika und Lithium-Salzen liegt bei akuten Manien vor, da die anti-manische Wirkung der Lithium-Salze nicht so stark wie bei den Neuroleptika ausgeprägt ist und erst nach 8 - 10 Tagen einsetzt.

Betrachtet man die mittlere Verabreichungsdauer der Kombinationen eines Lithium-Präparates mit einem anderen Psychopharmakon, so fällt auf, daß Lithium und Neuroleptika über einen Zeitraum von 2 - 3 Wochen und Antidepressiva und Lithium- Präparate durchschnittlich über einen Zeitraum von mehr

als 3 Wochen verabreicht wurden, was möglicherweise auf unterschiedlichen Aufenthaltsdauern depressiver und manischer Patienten beruht.

6 SCHLUßFOLGERUNG UND AUSBLICK

Ein Ziel der vorliegenden Arbeit war, einen Vergleich zwischen den wissenschaftlich fundierten und von verschiedenen Autoren empfohlenen Richtlinien der Therapie mit Psychopharmaka und der tatsächlichen Handhabung in der klinischen Praxis zu ziehen. Ein erster Vergleich, der im Jahre 1974 in unserer Klinik unternommen wurde, zeigte die erhebliche Diskrepanz, die zwischen Theorie und Praxis des Gebrauchs von Psychopharmaka besteht⁽¹⁵⁾. Zusammenfassend ist man damals zu folgenden Ergebnissen gekommen:

1. Es wurde entgegen der Forderungen von verschiedenen Wissenschaftlern sehr viel häufiger kombiniert, wobei immer auch Kombinationen ohne erkennbare Vorteile für den Patienten zur Anwendung kamen.
2. Es wurde sehr oft eine Medikation geändert, was die Tendenz darstellt, möglichst schnell zu einem Erfolg zu kommen.
3. Eines der Hauptkriterien bei der Abwägung verschiedener Therapieformen mit Psychopharmaka war wohl die möglichst zuverlässige und schnelle Sedierung des mit dieser Kombination behandelten Patienten.

Die vorliegende Untersuchung hat die Ergebnisse von 1974 bestätigt. Die Tendenz, Medikamente kombiniert anzuwenden, hat sogar zugenommen. Im Jahre 1976 entfielen auf jeden Patienten durchschnittlich 3,5 Medikamente, im Jahre 1974 dagegen noch lediglich 2,5 Medikamente. Nicht nur die Anzahl der Einzelverabreichungen, sondern auch die von Mehrfachkombinationen hat zugenommen.

In mehreren Untersuchungen, vor allem in verschiedenen Psychiatrischen Kliniken in der USA, aber auch in Europäischen Kliniken, stellte sich heraus, daß in der Praxis häufiger Mehrfachkombinationen angewandt wurden als in den Richtlinien zum Gebrauch antipsychotischer Medikamente empfohlen wird (34, 39, 41).

Der Zweck und Wert solcher Arbeiten und ihr Vergleich liegt darin, die Diskrepanz zwischen Theorie und Praxis zu verdeutlichen und weiter darin, dem in der Praxis tätigen Arzt ein Bild über die Möglichkeiten und Fehler der praktischen Handhabung der Psychopharmaka zu verschaffen. Schließlich bieten solche Untersuchungen die Möglichkeit, neue Ansatzpunkte in der Forschung zu gewinnen, sowie zu neuen Therapiekonzepten zu kommen.

Mit der weiteren Lösung der methodischen Probleme, die sich aus solchen Untersuchungen ergeben, der weiteren Erarbeitung anderen Beurteilungskriterien und des Einbezugs neuerer Gesichtspunkte ist zu erhoffen, daß über einen längeren Zeitraum hinweg der obengenannten Zielsetzung besser entsprochen werden kann.

7 ZUSAMMENFASSUNG

1. Die Anwendung von Psychopharmaka in der Psychiatrischen Klinik der Universität München wurde für das Jahr 1976 einer retrospektiven Analyse unterzogen. Hierzu wurden die Krankengeschichten von 1818 im Jahre 1976 in der Klinik aufgenommenen Patienten ausgewertet und analysiert.

2. Bei 214 stationären Patienten, d.h. bei 11,8 % der in dieser Untersuchung erfaßten 1818 stationären Patienten wurde kein Medikament gegeben. Im übrigen wurden pro stationären Aufenthalt 3,5 Medikamente verabreicht.

3. Von den insgesamt 5685 Gesamtverabreichungen an Psychopharmaka entfielen 37,8 % auf Neuroleptika. Das am häufigsten angewendete Medikament war Haloperidol, welches bei 624 Patienten angewandt wurde, gefolgt von Chloralhydrat (570 Patienten) und Clozapin (565 Patienten).

4. 74 % der Patienten erhielten mehr als ein Medikament und 40 % mehr als vier Psychopharmaka während des gesamten stationären Aufenthaltes. Neuroleptika waren die Psychopharmakagruppen, bei welcher häufiger Kombinationen aus zwei oder mehreren Substanzen der gleichen Gruppe angewandt wurden (922mal).

Die am häufigsten angewendete Kombination war Haloperidol + Clozapin (215 Anwendungen).

5. Anwendungen von Antidepressiva und Neuroleptika gleichzeitig fanden sich in 562 Fällen. Neuroleptika und Antiparkinsonmittel wurden 628mal kombiniert.

6. Die am meisten angewendeten Medikationen waren auch diejenigen, die sowohl als Mono- wie auch als Kombinationstherapie am längsten verabreicht wurden.

In der klinischen Praxis werden sehr viel häufiger Kombinationen von mehreren Substanzen eingesetzt als nach den allgemeinen Richtlinien für die psychiatrische Pharmakotherapie zu erwarten gewesen wäre. Die Zusammensetzung einer Kombination wurde weiterhin sehr oft geändert, wobei wohl eines der Hauptkriterien bei Abwägung verschiedener Therapieformen mit Psychopharmaka die möglichst zuverlässige und schnelle Sedierung des mit dieser Kombination behandelten Patienten war.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- (1) APPLETON, S.: Third psychoactive Drug Usage Guide Dis. of. Nerv. System 37, 1976 S. 39 - 51
- (2) AYD, F.J.: Rational Pharmacotherapy Once-A-Day Drug Dosage Diseases of the Nervos System 34, Oktober/November 1973 S. 371 - 378
- (3) BENDER, W.; SIEPMANN, K.: Therapeutische Stereotypien bei psychiatrischen Erkrankungen, Neurologische-Psychiatrische Klinik der Universität München
- (4) HIPPIUS, H. ; BENKERT, O.: Psychiatrische Pharmakithherapie Springer Verlag Berlin-Heidelberg 1979
- (5) BERGER, F.M.: The pharmacological properties of 2-methyl-2n popyl- 1,3 propanediol dicarbonate (MILTOWN) an new interneural blocking agent J. Pharmac. exp. Ter. 112: (1954) S. 413 - 423
- (6) BI-TU, J.;;A Survey of Psychotropic Medication in Mental Retardation Facilities J. Clin-Psychiatry 40, (1979) S. 125 - 128
- (7) BORDA, I.; HERSCHEK, J.; SLONE, D.,et all: Studies of Drug Usage in Five Boston Hospital Janna Nov. 6, 1967, Vol. 202 No 6
- (8) BRODSKY, M.C.; FISCHER, A.; WILSON, G.: Analysis ofa Treatment-Decision System. Diseases of the Nervous System January 1969, S. 17 - 23
- (9) CADE,:Lithium salts in the treatment of psychotic excitment Med J. Austr. 1949, 2, S. 349 - 352
- (10) CAFFEY, E.; HOLLISTER, E.; KAIM, C.S.:Drug Treatment in Psychiatry. Int. Jounal of Psychiatry 9, (1970/71), S. 428 - 471
- (11) DAVIS, J.M.: Clinical Pharmacology and the Prescription of Psychotropic Medication, Pharmacopsych. 8, (1975), S. 332 - 339
- (12) DELAY, J.; DENIKER, D.: 38 cas de psychoses traiteés par la cure prolonge'e continue'de 4568 R.P. Ann.Med-Psychol. 110, 364 (1952)

- (13) DEYKWITZ, R.; CONSBROUCH; HADDENBROCK et al.: Therapeutische Risiken bei der Langzeitbehandlung mit Neuroleptika and Lithium, *Nervenarzt* 47, 1976, S. 81 - 87
- (14) GRAM, L.F.; FREDRICKSON, O.; KIRK, L.: Influence of neuroleptics and benzodiazepines on metabolism of tricyclic antidepressants in man, *Amer J. Psychiatry* 131, (1974), S. 863 - 866
- (15) GROHMANN,; STRAUSS,; GEHR,; RÜTHER,; HIPPIUS, H.: Zur Praxis der klinischen Therapie mit Psychopharmaka, *Pharmakopsychiatr.* 13, (1980), S. 1 - 19
- (16) HELMCHEN, H.; HIPPIUS, H.: Die unerwünschten Wirkungen der Psychopharmaka, *Internist Heft* 9, (1967), S. 336 - 344
- (17) HEMMINSKI, E.: Polypharmacy among psychiatric patient, *Acta psychiatr. scand*, 56, (1977), S. 347 - 356
- (18) HEMY,; JAMES,; EMKEN,: Drug Treatment of Anxious Depression in Psychiatric Outpatient
- (19) HEXHEIMER, MEYER ZUM BUSCHENFELDE, PRIBILLA (Herausgeber): Derzeitiger Stand der medikamentösen Therapie von Depressionen Im Arzneimittelbrief, Nr. 4, April (1982), S. 41 - 44
- (20) HIPPIUS, H.: Entwicklung und Bedeutung der Pharmakotherapie der Psychose *Triangel* 16, (1977), S. 177 - 189
- (21) HIPPIUS, H.; MEYENDORF, R.: Allgemeine Richtlinien für den Einsatz der Psychopharmaka, *Med. Welt* 26, (1975), S. 1215-1220
- (22) HOLLISTER, L.E.: Choice of Antipsychotic Drugs *American J. of Psychiatry*, 127:2, August (1970), S. 136 - 190
- (23) JICK, H.; MIETTINEN, O.S.; SHARIPO, S.; LEWIS, G.: Comprehensive Drug Surveillance, *JAMA* 213, (1970), S. 1455 - 1460
- (24) KUHN, R.: Über die Behandlung depressiver Zustände mit einem Imono-dibenzyl-Derivat (622355), *Schweiz. Med. Wochenschr.* 87, (1957), S. 1135 - 1140
- (25) KIELHOLZ, P.: Diagnose und Therapie der Depressionen für den Praktiker München, Lehmann (1971)
- (26) LASKA, E.; VARGA, F.; WANDERLING, J. et al.: Patterns of Psychotropic Drug use for Schizophrenia, *Dis. Nerv. System* 34, (1973), S. 294 - 305

- (27) MASON, A.: The Psychotropic Drug Summary Diseases of Nervous Sy. 36, (1975), S. 44 - 45
- (28) MERLIS, S.; SHEPPARD, C.; COLLINS, L.; and FIORENTION, D.: Polypharmacy in Psychiatry: Patterns of differential Treatment. Amer. J. of Psychiatry, May (1970)
- (29) MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B.: Mehrfachmedikation bei Therapie und Prophylaxe depressiver Erkrankungen, Arzt Praxis 93, (1975), S. 3790 - 3795
- (30) MÜLLER-OERLINGHAUSEN, B.: 10 Jahre Lithium-Katamnese, Nervenarzt 48, (1977), S. 483 - 493
- (31) OVERALL, J.; TUPIN, J.: Investigation of Clinical Outcome in a Doctors Choice Treatment Setting, Dis. Nerv. System 30, (1969)
- (32) OVERALL, et all: Decisions about Drug Therapy Arch. Gen. Psychiatry/Vol. 26, Febr. (1972), S. 140 - 145
- (33) OVERALL, J.; HOLLISTER, L.: Indications for Tricyclic Antidepressant Drugs, Dis. Nerv. System 32, (1971), S. 759 - 764
- (34) OVERALL, J.; HIPPIUS, H.: Psychiatric Diagnostic Concepts Among German Speaking Psychiatrists Comprehensiv Psychiatry, Vol. 15, No 2, (1974)
Antipsychotic Drug Use: Physician Prescribing Practices in Relation to Current Recommendations Disease of Nervous System 38, (1977), S. 114 - 116
- (35) OVERALL, J.; TUPIN, J.: Further Investigations of Factors Affecting Outcome in a Doctors Choice Treatment Setting, Dis. of. Nerv. System 31, (1970), S. 684 - 694
- (36) OVERALL, J.; HOLLISTER, L.: Indications for Tricyclic Antidepressant Drugs, Dis. of. Nerv. System 32, (1971), S. 759 - 764
- (37) PÖLDINGER, : Zielpsychose und Wirkungsspekten der Psychopharmaka Psychiatr. Neurology, Med. Psychology (1975)
- (38) PRIEM, R.; BALTER, M.; CAFFEY, E.: Hospital Surveys of Prescribing Practises With Psychotherapeutic Drugs, Arch. gen. Psychiatry, Vol. 35, Oct. (1978), S. 1271-1275

- (39) SCHRÖDER, N.; CAFFEY, E.; LOREI, W.T.: Antipsychotic Drug Use: Physician Prescribing Practices in Relation to Current Recommendations, Dis. of Nervous System Vol. 38, No 2, February (1977), S. 114 - 117
- (40) SHARIPO, S.; DENNIS, ; SLONE, D.; LEWIS, G.; and HERSCHEL,: Clinical Effects of Hypnotics Jama Vol. 209, Nr. 13, Sept. (1969) S. 206 - 2020
- (41) SHEPPARD, C.; COLLINS, L.; FIORENTINO, D.; FRACCHIA, J.; and MERLISS: Polypharmacy in Psychiatry Treatment Incidence of a State Hospital, Curr. Ther. Res. 11, (1969), S. 767 - 774
- (42) SHEPPARD, C.; VIRGINIA,; FRACCHIA, J.: Polypharmacy in Psychiatry - a multi-State Comparison of Psychotropic Drug Combinations, Dis. of Nervous System 35, April (1974), S. 183 - 188
- (43) THORNTON, W.E.; BONNI, J.P.: Combination Drug Therapy in Psychopharmacology, The Journal of Clinical Pharmacology, July (1975)
- (44) VENCORSKY,: Vorteile und Nachteile der Kombinationstherapie in der pharmako-psychiatrischen Praxis, Psychiatrie, Neurol. Med. Psychol. (1975)
- (45) WHO Commission on Essential Drugs: The Selection of essential drugs WHO Technical Report Series 615, (1977)

Lebenslauf

20. 12. 1954	geboren in Drama/Griechenland, als Sohn des Chemikers-Ingenieurs Euthimios Proskynitopoulos und seiner ehelichen Frau Maria, geb. Petrouzi.
1960 - 1962	Besuch der Volksschule in Drama.
1962 - 1966	Besuch der Volksschule in Athen.
1966	Eintritt in die Deutsche Schule Athen (Dörpfeld-Gymnasium).
1972	Abitur und Feststellungsprüfung mit Erfolg abgelegt.
SS 1973	Beginn des Studiums der Humanmedizin an der Universität München.
März 1975	Ärztliche Vorprüfung mit Erfolg bestanden.
März 1976	1. Teil der Ärztlichen Prüfung mit Erfolg bestanden.
August 1978	2. Teil der Ärztlichen Prüfung mit Erfolg bestanden.
Okt. 78 - Febr. 79	praktische Ausbildung am Städtischen Krankenhaus Ingolstadt, Abteilung Chirurgie.
Febr. 79 - Juni 79	praktische Ausbildung an der dermatologischen Klinik der Universität München.
Juni 79 - Sept. 79	praktische Ausbildung an der II. Medizinischen Klinik der Universität München, Klinikum Großhadern.
November 1979	3. Teil der Ärztlichen Prüfung mit Erfolg bestanden.
April 1980	Antritt einer Stelle als Assistenzarzt im Evangelischen Krankenhaus Gelsenkirchen, Abteilung Innere Medizin, Chefarzt Dr. Bürger.
Juni 1981	Erteilung der deutschen Approbation.
1. 4. 1982	Antritt einer Stelle als Assistenzarzt im St. Vincenz-Krankenhaus Essen-Stoppenberg, Innere Medizin - Kardiologie.
1. 6. 1986	Antritt einer Stelle als Assistenzarzt im Zentral-Krankenhaus "Links der Weser" in Bremen, Abteilung Kardiologie, Chefarzt Prof. Engel

